

THÈSE 167

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Bahman HABIBI
Interne des Hôpitaux de Paris
Né le 27-3-1940 à Téhéran

Présentée et soutenue publiquement le 1971

Contribution à

L'ÉTUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE
DES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES " AUTOIMMUNES "
DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT
(à propos de 82 Observations)

Président : Monsieur Jean BERNARD, Professeur

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Bahman HABIBI

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 27-3-1940 à Téhéran

Présentée et soutenue publiquement le

Contribution à

L'ÉTUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE
DES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES " AUTOIMMUNES "
DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT
(à propos de 82 Observations)

Président : Monsieur Jean BERNARD, Professeur

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE

RODMAN HABIBI
Médecin des hôpitaux de Paris
Né le 20.11.1902 à Jérusalem



ÉTUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE
DES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES "AUTOIMMUNES"
DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT
(à propos de 82 Observations)

Président : Monsieur Jean BERNARD, Professeur

A MES PARENTS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556011_0001

A MON MAÎTRE,

MESSIEUR LE PROFESSEUR JEAN LÉONARD

Aux pédiatres et hématologistes qui ont eu
la tâche de soigner ces enfants.
Ce travail est surtout le leur.

Je lui adresse ici, mon profond respect et
un vif intérêt.

A MON MAITRE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN BERNARD

Il m'a fait découvrir l'hématologie et m'a appris à l'aimer en facilitant mon apprentissage dans son service et dans l'Institut de Recherche qu'il dirige.

Il m'a fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse

Je lui exprime ici, mon profond respect et ma vive gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT ANDRE

Il m'a accueilli au Centre Départemental de
Transfusion Sanguine de Paris et dans son
service où j'ai pu apprécier sa riche expé-
rience et admirer ses qualités humaines.

Qu'il soit assuré de mon profond respect et de
ma reconnaissance pour son hospitalité.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ CHARLES SALMON

Il est en France le père de l'immunologie des
anémies hémolytiques autoimmunes.

Il m'a accueilli dans son service au Centre
Départemental de Transfusion Sanguine de
Paris et m'a accordé le privilège de m'initier
à l'Immunchématologie au contact de son enthousiasme,
de sa rigueur et de sa persévérance.

Ses critiques m'ont aidé dans la réalisation
de ce travail dont il a assuré l'homogénéité
de la documentation immunologique.

Je lui exprime ici mon respect, ma reconnaissance
et ma fidèle amitié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ MAXIME SELIGMANN

Il m'a stimulé par son scepticisme intelligent,
sa rigueur scientifique et sa lucidité.

Il m'a aidé dans son laboratoire à me familiariser
avec les techniques immunochimiques.

Ses conseils et ses critiques m'ont été très
précieux dans la réalisation de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de ma grande
estime et de ma profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ YVES NAJEAN

En témoignage de mon amitié et de ma reconnaissance pour l'enseignement qu'il m'a prodigué en hématologie clinique et radioisotopique.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN-CLAUDE HOMBERG

C'est de son laboratoire que proviennent les documents immuno-hématologiques de cette thèse à la réalisation de laquelle il a étroitement collaboré.

En témoignage de mon estime et de ma fidèle amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GERARD SCHAISON

En témoignage de mon amitié et de ma reconnaissance pour sa collaboration et pour l'intérêt constant qu'il a porté à la réalisation de ce travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ALAIN GERBAL

Sa contribution a été grande dans l'étude immunologique des anémies hémolytiques autoimmunes en France. Sa collaboration quotidienne et ses connaissances immunologiques sont pour moi une aide précieuse.

Je lui exprime ici ma sincère amitié et mon estime.

A mes collègues du Centre Départemental de
Transfusion Sanguine de Paris, et en parti-
culier à Madame le Docteur J. CARTRON pour
sa précieuse contribution au contrôle des
données immuno-hématologiques.

Aux techniciennes du laboratoire de
l' Immunopathologie du C.D.T.S.

A MES MAITRES D' EXTERNAT,
MESSIEURS LES PROFESSEURS :

L. LEGER
Ch. DUBOST
R. MADURO
L. JUSTIN BESANCON
M. AUSSANNAIRE
J. LEREBoulLET
J. VIALATTE

A MES MAITRES D' INTERNAT,
MESSIEURS LES DOCTEURS ET PROFESSEURS :

P. GRENET
M. SELIGMANN
J. BERNARD
R. BOURDON
P. MOZZICONACCI
D. ALAGILLE
R. ANDRE

INTRODUCTION _ HISTORIQUE

INTRODUCTION - HISTORIQUE

Les premières observations sérologiquement documentées d'anémie hémolytique autoimmune (AHA) remontent au début du siècle avec DONATH et LANDSTEINER qui en 1904, démontraient le rôle d'une autohémolysine dans la genèse de l'Hémoglobinurie Paroxystique a Frigore, contredisant par là le concept fondamental d'ERRLICH (horror autotoxicus) formulé quelques années auparavant. En 1908 et 1909, CHAUFFARD et al. (26, 27) décrivaient "l'ictère hémoglobinurique" et "l'hémoglobinurie hémolysinique", et WIDAL et al. (195) et LE GENDRE et al. (112) insistaient sur la valeur diagnostique de l'autoagglutinabilité des globules rouges dans le cas d'"ictère hémolytique acquis", l'opposant à l'ictère congénital.

Entre 1925 et 1930, LEDERER et BRILL (17, 111) rapportaient plusieurs cas d'anémie hémolytique aiguë curables de nature vraisemblablement infectieuse, mais leurs observations ne contenaient aucune étude immunologique, si bien qu'il a fallu attendre DAMESHEK et SCHWARTZ en 1938 (41) pour la redescription des anémies hémolytiques à anticorps hémolysants.

La découverte en 1945 du test à l'antiglobuline par COOMBS, MOURANT et RACE (30) capable de démontrer la fixation in vivo à la surface des globules rouges d'anticorps non agglutinants, et son application par BOORMAN et al. (13) à l'étude des anémies hémolytiques permettait de constater que ce test était positif dans la majorité des anémies hémolytiques acquises et négatif dans les anémies hémolytiques congénitales. MORTON et PICKLES (130) décrivaient deux ans plus tard que le traitement in vitro des globules rouges par la trypsine sensibilisait les globules rouges à l'action de certains types d'anticorps. Simultanément, utilisant la méthode de LANDSTEINER et MILLER (107), STURGEON démontrait en 1947 (179) que l'anticorps fixé pouvait être détaché, élué, de la surface des globules rouges par la chaleur. Le test de Coombs direct (CD), le test aux enzymes et l'épreuve de l'éluion, perfectionnés et diversifiés depuis, ont constitué à partir de cette date, les trois outils majeurs dans le diagnostic biologique des AHA.

L'étude immuno-hématologique de ces anémies réalisée surtout au cours de vingt dernières années a permis par ses découvertes de multiplier les problèmes à résoudre.

Depuis la description en 1925 par AMZEL et al. (3) de l'"agglutination à froid des globules rouges", et l'introduction par SCHUBOTHE (167) du terme "Maladie des agglutinines froides", il est devenu classique de distinguer deux grandes variétés d'anticorps : les autoanticorps chauds à optimum thermique autour de 37°, souvent incomplet, incapable d'agglutiner les globules rouges en milieu salin, et les autoanticorps froids à optimum thermique autour de 4°, souvent complet, capables d'agglutiner les globules rouges en milieu salin. Bien que cette distinction schématique ne convienne pas à tous les autoanticorps, elle reste dans la majorité des cas valable et a été reconnue comme telle par de très nombreux auteurs.

Les premières tentatives de la définition de la nature des autoanticorps d'AHA sont dues à DACIE (36) qui, s'inspirant des travaux de COOMBS et MOURANT (29) sur la neutralisation fractionnelle des antiglobulines par des gammaglobulines purifiées, a distingué trois catégories d'autoanticorps : type "gamma" où le test de CD est inhibé par l'adjonction de gammaglobulines; type "non gamma", où il n'est pas inhibé, et le type "intermédiaire" où cette inhibition n'est que partielle.

Depuis, le développement des techniques immunochimiques ayant permis de préparer des antiglobulines spécifiques, anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM, anti-complément, etc., ces antiglobulines ont été utilisées pour une meilleure définition de l'autoanticorps permettant des classifications immuno-hématologiques plus élaborées (36, 37, 52, 65, 110).

Ainsi, comme l'indique le tableau 1, les autoanticorps chauds, fixant ou non le complément sont de nature fréquemment IgG avec ou sans IgM, parfois uniquement IgM, et exceptionnellement IgA. Les autoanticorps froids sont de nature exclusivement IgM et fixent toujours le complément. Quant à l'hémolyse bithermique, elle est une immunoglobuline 7 S, vraisemblablement IgG et fixant toujours le complément.

Le développement des connaissances sur la spécificité des autoanticorps des anémies hémolytiques a été particulièrement fructueux sur les plans pratiques et théoriques et s'est accéléré depuis qu'à la suite de WEINER (193) on s'est intéressé à l'étude des éluats et non plus seulement à celle des sérums.

	DACIE et al. (36, 37)	LEDDY (110)	GERBAL et al. (65)	ENGELFRIET et al. (52)
A.H. à AUTOANTICORPS CHAUD	Gamma : (IgG) Intermédiaire : (IgG + C) Non Gamma : (C)	IgG IgG + C C	IgG IgG ± IgM + C IgM + C C ± Hémolysine sérique	IgG ± C * IgA ± C IgM ± C C + Hémolysine chaude IgM
A.H. à AUTOANTICORPS FROID	Non Gamma : (C) avec : IgM sérique agglutinant à froid au delà de 1/32, et hémolysines froides.		IgM + C avec : IgM sérique agglutinant à froid au delà de 1/32 et hémolysines froides	C avec : agglutines et hémolysines froides IgM
A.H. à AUTOHÉMOLYSINE BITHERMIQUE	C avec : hémolysine sérique 75		C ± IgG avec hémolysine sérique 75	C ± (IgG) avec hémolysine sérique 75.

Tableau 1 : Classifications immunologiques des AHA selon divers auteurs en fonction de la nature de l'immunoglobuline autoanticorps révélée par le test de Coombs direct et des anticorps sériques libres ou élués.

* Les autoanticorps anti érythrocytaires de nature IgA sont rares (4, 52, 152, 119, 162) et les autoanticorps d'autre nature n'ont jamais été décrits. LEDDY (110) sur 54 malades testés avec une antiglobuline humaine totale dont les fractions anti-IgG, A, M et Complément avaient été préalablement absorbées, n'a trouvé aucune réaction positive.

Qu'il s'agisse d'anticorps "chaud" ou froid", les autoanticorps étaient au départ considérés comme des pan anticorps non spécifiques. Cependant, dès 1947, certains rapports décrivaient, à l'occasion des recherches de sang compatibles dans une population de donneurs, la non réactivité de certaines hématies vis à vis du sérum du malade (47). Au fur et à mesure des progrès réalisés dans la connaissance des groupes érythrocytaires, il devenait possible de reconnaître dans un certain nombre de cas, une spécificité de groupe de l'autoanticorps, anti-e surtout, mais aussi anti-D, anti-c, anti-E toutes correspondant aux antigènes du système rhésus. Dès 1953, WEINER (196) avait pu suggérer que les anticorps des AH à autoanticorps chauds étaient dirigés contre la substance Rh-Hr des globules rouges. WIENER et VOS (194) confirmaient cette première impression en 1963 après avoir testé 60 éluats étiquetés "non spécifique" vis à vis des globules rouges en délétion dans le système rhésus (Dc-/Dc-, D--/D-- et ---/---) et introduisaient les termes de spécificité anti-nl^{*} (normal) pour les anticorps agglutinant les hématies normales, mais non les trois types d'hématies en délétion, anti-pdl^{xx} (partial deletion) pour les anticorps agglutinant les hématies normales et celles en délétion partielle (Dc-/Dc- et D--/D--), mais inactifs sur les hématies ---/---, enfin, anti-dl (deletion) pour les anticorps agglutinant même les hématies Rh null ---/--- et apparaissant donc comme non spécifique. Ainsi 70 % des anticorps considérés au départ comme non spécifiques répondaient en fait à une spécificité anti-rhésus bien définie, notion qui était confirmée et précisée par SALMON et al. (160) en 1964.

L'étude de la spécificité des autoanticorps chauds se complétait en 1967 grâce à CELANO et LEVINE (25) qui disposant de globules rouges exceptionnels LW- décrivaient pour la première fois une spécificité anti-LW dans six cas d'AHA. Ainsi devenait-il évident que la majorité des autoanticorps "chauds" d'AHA possédait une spécificité anti-rhésus, mais la raison du caractère sélectivement vulnérable du système rhésus restait et reste à découvrir.

*Synonymes : anti-Hr, anti-Rh₁₈

xxSynonymes : anti-Hr₀, anti-Rh₁₇

La première étape dans la détermination de la spécificité des agglutinines froides a été franchie par la découverte de WIENER et al. (197) en 1956 qui testant le sérum d'un malade atteint de la maladie des agglutinines froides contre les globules rouges de 22 000 donneurs de sang de New York, constatait que les hématies de 5 sujets ne réagissaient pas contre ce sérum. La spécificité de l'anticorps ainsi découverte est baptisée anti-I. Cinq ans plus tard, MARSH et JENKINS (123) décrivaient une nouvelle spécificité des agglutinines froides, anti-i, antithétique de la précédente. En 1965, SALMON et al. (163) décrivaient les spécificités composées anti-HI, anti-AI, anti-BI dans certains éluats d'anémie hémolytique à agglutinines froides et MARSH et JENKINS rapportaient en 1968 (122) qu'un certain nombre d'agglutinines froides sans spécificité apparente (anti-non I) était dirigé contre un antigène commun à toute l'espèce humaine, l'antigène Sp_1 . Enfin, LEVINE et al. en 1963 (113) démontraient que l'autoanticorps de l'hémoglobinurie paroxystique a frigore découvert 59 ans plus tôt par DONATH et LANDSTEINER avait une spécificité d'abord assimilée à l'anti-Tja, mais ultérieurement rattachée au système P et identifiée à l'anti-P puisque l'anticorps est inactif vis à vis des hématies pp et Pk.

Ainsi, grâce à la symbiose de l'immunopathologie et de l'immunogénétique se trouvaient confirmés deux faits fondamentaux :

- 1) les autoanticorps d'AHA répondent aux spécificités antigéniques portées sur la membrane des globules rouges, et si certain d'entre eux paraissent encore non spécifiques (comme jadis les anticorps anti-Hr, Hr_0 , I et Sp_1) la connaissance plus approfondie des antigènes de la membrane permettra un jour leur meilleure définition.
- 2) les autoanticorps d'AHA ressemblent par de nombreux points aux allo-anticorps qu'ils soient naturels, tels anti-P des sujets Pk, anti-LW des sujets LW-, anti-I des sujets i, ou acquis par immunisation transfusionnelle ou foeto-maternelle tels les anticorps anti-e, anti-D, anti-Ce et anti-nl.

Le rôle pathogène in vivo des autoanticorps soupçonnés dès l'observation de DONATH et LANDSTEINER en 1904 devant le caractère hémolysant in vitro de l'anticorps, et réaffirmés depuis par la plupart des observations cliniques, a été expérimentalement documenté par les méthodes d'exploration

isotopique. C'est, entre autres, grâce aux équipes de JANDL (94, 95) et MOLLISON (128) que la cinétique et la topographie de l'hémolyse ont été étudiées en fonction du taux et de la nature complète ou incomplète de l'anticorps. Cependant, certaines observations, décrivant l'absence de tout stigmate d'hémolyse malgré un taux sérique élevé d'anticorps (68), venaient démontrer que l'autoanticorps n'était pas toujours le seul responsable de l'hémolyse et que d'autres facteurs encore mal définis devaient également y contribuer.

Sur le plan clinique, de très nombreuses observations isolées ou groupées ont depuis DAMESHEK et SCHWARTZ contribué à la distinction au sein de ces syndromes hémolytiques, d'une part des hémolyses à autoanticorps chauds, d'autre part des hémolyses à autoanticorps froids dont la symptomatologie clinique est souvent déclenchée par la baisse de la température ambiante; ces deux groupes se subdivisant chacun en formes symptomatiques ou secondaires et formes idiopathiques ou primitives selon qu'elles suivent, précèdent ou accompagnent une affection systémique connue, ou qu'elles apparaissent isolées.

Si la première distinction entre les syndromes hémolytiques à autoanticorps chauds et froids reste toujours valable et les classifications déjà citées fondées sur le profil immuno-hématologique de l'affection ne font que la compléter par des données plus précises tout en cherchant à établir une certaine corrélation entre les données cliniques et celles du laboratoire, par contre, la distinction entre les formes symptomatiques et idiopathiques est, comme dans les autres domaines de la pathologie quelque peu arbitraire et statique, car avec le recul évolutif et la poursuite des explorations étiologiques, nombreux sont les cas idiopathiques qui finiront tôt ou tard par devenir symptomatiques d'un désordre jusque là inapparent.

Le développement des connaissances sur les AHA de l'enfant a été parallèle à celui des formes de l'adulte. Les formes pédiatriques se sont distinguées de ces dernières d'une part, par la fréquence des formes aiguës curables, d'autre part par la rareté des étiologies malignes et des hémolyses à agglutinines froides.

DEUXIEME PARTIE : Commentaires, Discussion, revue de la littérature

- Age, sexe, incidence familiale
- Aspects cliniques et évolutifs
 - . Formes aiguës
 - . Formes chroniques
 - . Complications évolutives : hypoplasie médullaire, atteinte rénale
- Aspects immuno-hématologiques
- Etiologie. Associations pathologiques
 - A - Infections
 - B - Maladie lupique
 - C - Déficits immunitaires
- Pronostic
 - . Devant l'épisode inaugural : Formes aiguë ou chronique ?
 - . Mortalité globale comparée de la littérature et de la série présente
- Traitement .
 - . Transfusion
 - . Corticothérapie
 - . Splénectomie
 - . Immunosuppresseurs
 - . Thymectomie
 - . Sérum anti-lymphocytaire
 - . Héparinothérapie
 - . Problème des vaccinations
- Schéma proposé de la conduite pratique de l'examen et du traitement d'un enfant atteint d'anémie hémolytique autoimmune
- Conclusions

TROISIEME PARTIE :

- Résumé de quelques observations représentatives
- Bibliographie

P L A N

INTRODUCTION - HISTORIQUE

PREMIERE PARTIE :

MATERIEL ET METHODES

- Critère du choix des observations
- Examen et surveillance clinique
- Etude immuno-hématologique
- Recherche d'étiologie infectieuse et virale
- Etude de la cinétique érythrocytaire

RESULTATS

I - Description analytique des données recueillies

- Formes aiguës curables :
 - Nombre, âge, sexe
 - Circonstances d'apparition
 - Signes cliniques et hématologiques
 - Etude immuno-hématologique
 - Enquête virale
 - Evolution sous traitement
- Formes chroniques
 - Nombre, âge, sexe
 - Circonstances d'apparition
 - Signes cliniques et hématologiques
 - Etude immuno-hématologique
 - Etude de la cinétique érythrocytaire
 - Formes associées ou symptomatiques
 - . hémolyse autoimmune et maladie lupique
 - . hémolyse autoimmune et thrombopénie
 - . hémolyse autoimmune et syndromes de déficits immunitaires
 - Evolution sous traitement

II - Diagnostic

- Au stade clinique
- Devant un test de Coombs direct positif associé à une hémolyse
- Association d'un test de Coombs direct positif et anémies d'origine variable
- Anémies hémolytiques acquises avec test de Coombs direct négatif

ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE
DES ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTOIMMUNES
DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT

A propos de 82 observations

En outre, par sa relative richesses en observations complexes associant l'hémolyse autoimmune aux désordres du système lymphoïde et aux syndromes de déficit immunitaire, la pathologie pédiatrique a contribué sinon à clarifier les mécanismes pathogéniques, du moins à démontrer leur complexité.

La littérature pédiatrique comporte jusqu'en 1970 environ une centaine d'observations d'AHA. La plupart d'entre elles représentent des cas cliniques isolés dont certains très informatifs sur les plans étiologique, thérapeutique et immuno-hématologique (46, 47, 84, 92, 101, 102, 108, 133, 137, 138, 150, 198). Parmi les séries d'observations O'CONNOR et al. (134) en 1965, à l'occasion de deux cas personnels ont revu sous l'angle thérapeutique et du bilan global de la mortalité 18 observations de la littérature concernant les enfants de moins de 4 ans; DESARNAUTZ (48), dans sa thèse de 1966, a l'occasion de l'étude de 6 cas personnels, a brièvement résumé dans un tableau 60 observations d'enfants de moins de 2 ans décrits dans la littérature; CAPARELLA DE LUCA et al. (22) en 1967 ont présenté une revue brève de 14 observations (dont 8 déjà publiées) d'enfants de moins de 7 ans. La série jusqu'ici la plus homogène et la plus solidement documentée sur le plan étiologique est celle de ZUELZER et al. (202) concernant 28 enfants de moins de 14 ans.

Le but de notre travail est de contribuer, grâce à l'examen de 82 observations, à l'étude clinique, immuno-hématologique, pronostique et thérapeutique des AHA de l'enfant et de l'adolescent. La statistique présentée est, à ce jour, la plus importante de la littérature.

C'est par fidélité à la tradition que nous avons désigné l'ensemble de ces observations par Anémie Hémolytique "Autoimmune". En fait, la démonstration de la spécificité antiérythrocytaire de l'anticorps fixé in vivo sur les globules rouges, indispensable à la définition de l'auto anticorps, n'a pu être réalisée que dans 48 % des cas étudiés, si bien qu'une fraction non négligeable de ces anémies en particulier celles avec un test de Coombs de type complément n'ayant permis aucune extraction d'anticorps par les techniques habituelles d'élu-tion, ne devrait mériter, pour être stricte, qu'une appellation telle

"Anémie hémolytique à test de Coombs direct positif" ou "Anémie immuno-hémolytique".

Cependant, d'une part, la ressemblance clinique des cas, d'autre part, les insuffisances matérielles inévitables responsables en partie de la non détection de l'anticorps nous ont incité à conserver le qualificatif "autoimmune".

P R E M I E R E P A R T I E

- M A T E R I E L E T M E T H O D E S
- R E S U L T A T S

M A T E R I E L E T M E T H O D E S

Ce travail repose sur l'examen de 82 observations recueillies dans divers services de pédiatrie de la région parisienne et étudiées sur le plan immuno-hématologique dans le Service d'Immunologie du Centre Départemental de Transfusion Sanguine de Paris.

La sélection des malades repose sur l'association de trois critères :

- 1) l'âge inférieur à 18 ans au moment de l'apparition clinique de la maladie. Cette limite est certes arbitraire, mais a été adoptée en tenant compte de deux faits :
 - a) le travail présent appartient et s'adresse aux pédiatres et se propose de représenter toutes les tranches d'âge de patients qu'ils sont appelés à soigner.
 - b) certains malades de cette série, bien qu'ayant dépassé l'âge pédiatrique à proprement parler, continuaient à être suivis par les pédiatres même au-delà de 18 ans.
- 2) L'existence des signes d'une hémolyse périphérique acquise : l'anémie, l'hyperbilirubinémie non conjuguée, l'hyperréticulocytose, le cas échéant le raccourcissement de la survie des globules rouges isologues radio-marqués et l'absence de tare érythrocytaire génotypique détectable.
- 3) La positivité du test de Coombs direct (CD) à un moment ou à un autre de l'évolution.

Nous avons ainsi éliminé, au cours de l'enquête qui a précédé le choix de nos malades, les observations pédiatriques où le test de CD positif contrastait avec l'absence de toute hémolyse, et celles où l'hémolyse inexpliquée et apparemment acquise ne s'accompagnait d'aucune positivité du test à l'antiglobuline (voir chapitre Diagnostic).

I - ETUDE CLINIQUE ET HEMATOLOGIQUE

L'examen et la surveillance clinique des malades ont été assurés par les médecins pédiatres des services d'origine des observations^x et les examens hématologiques de routine ont été effectués selon les méthodes standards dans les laboratoires de ces mêmes services.

Le recul évolutif moyen, tel qu'on peut l'apprécier par la durée des observations par rapport au début clinique de la maladie est de l'ordre de 4 ans avec des durées d'observation extrême de 3 mois et de 12 ans.

II - L'ETUDE IMMUNO-HEMATOLOGIQUE

L'étude immuno-hématologique a exclusivement été effectuée dans le laboratoire d'Immunopathologie du C.D.T.S. de Paris. Elle porte sur les hématies du malade et sur son sérum :

Nous tenons à remercier :

M. le Pr. Daniel ALAGILLE, M. le Pr. Jean BERNARD, M. le Pr. BRISSAUD, M. le Dr Pierre CAYROCHE, M. le Dr. GRENET, M. le Pr. Jacques LAFOURCADE, M. le Pr. Robert LAPLANE, M. le Pr. Robert MALLET, M. le Pr. Raymond MANDE, M. le Pr. Julien MARIE, M. le Pr. Pierre MOZZICONNACCI, M. le Pr. Claude POLONOVSKY, M. le Pr. Alfred ROSSIER, M. le Pr. Pierre ROYER, M. le Pr. Maxime SELIGMANN, M. le Pr. Philippe SERINGE., M. le Pr. Stephane THIEFFRY, M. le Pr. Raymond TURPIN et M. le Pr. Jacques VIALATTE qui ont confié au Service d'Immunologie du C.D.T.S. l'examen immuno-hématologique des patients hospitalisés dans leur Service et qui nous ont permis d'étudier leurs observations cliniques.

A) Sur les globules rouges (GR) du malade :

- 1) le test de CD utilise une suspension de GR lavés à 4° et 37° à 2 % en eau physiologique mis en contact sur plaque à 22°C et en tube à 37°C avec deux types d'antiglobulines polyvalentes capables en principe de se combiner à toutes les classes d'immunoglobulines fixées *in vivo* à la surface des GR provoquant ainsi l'agglutination.
- 2) le test de CD est ensuite repris à l'aide de trois ou quatre anti-globulines spécifiques (anti-IgG, anti-IgM, anti-C₃ - C₄ et dans un certain nombre de cas anti-IgA). L'activité agglutinante de ces antiglobulines ayant préalablement été affirmée et leur spécificité vérifiée, la nature de la globuline sensibilisante est ainsi déterminée.
- 3) l'étude de la spécificité de groupe de ces anticorps fait appel aux techniques d'élution détachant de la surface des GR, l'anticorps ou les anticorps fixés *in vivo*.

Deux échantillons de GR, maintenus à la température du laboratoire, sont lavés 6 fois, l'un à 4°, l'autre à 37°, puis remis en suspension à 50 % dans le tampon de SORENSEN. Après un séjour de 15 minutes à 56°, ils sont rapidement centrifugés à chaud et le surnageant recueilli (éluat 4° et éluat 37°). L'éluat 4° est titré à 4° vis à vis d'une gamme de globules tests traités et non traités par la trypsine comportant 0I+ , 0I- et 0 du cordon.

"L'éluat 37°" est titré vis à vis d'une autre gamme de globules-tests bromélinés comportant diverses combinaisons phénotypiques dans le système rhésus et éventuellement des hématies silencieuses pour les locus Ee et Cc (D--/D--) et D(C)-/D(C)-. Les GR LW- n'ont pas été utilisés dans cette étude.

- 4) Enfin, les tests à la broméline et à la trypsine qui consistent à étudier l'agglutination des GR du malade traités par ces enzymes protéolytiques au contact de son propre sérum et du sérum AB.

B) Dans le sérum du malade :

1) la recherche d'anticorps sérique libre est effectuée de la même façon que pour le titrage des éluats. En raison de l'insuffisance quantitative des prélèvements, cette épreuve n'a pu être pratiquée chez tous les malades de notre série.

2) la détection et le titrage des agglutinines froides (A.F.) et d'hémolysines ont par contre été systématiques.

Pour le titrage des A.F., les dilutions croissantes du sérum sont testées à 4°C vis à vis de trois suspensions saline à 2 %, de GR OI+, OI- et les propres GR du malade.

Les hémolysines ont été dépistées à 22°C et à 37°C, en présence de complément humain en milieu neutre et en milieu acidifié vis à vis d'une part des GR OI+, OI- et les propres GR du malade en suspension saline, d'autre part, vis à vis des mêmes GR bromélinés et ficinés. Les hémolysines bithermiques ont été recherchées par l'observation macroscopique et l'hémoglobinométrie du surnageant après contact d'une heure successivement à 4°C et à 37°C du sérum du malade, du complément humain et des GR autologues, OI+, OI- et éventuellement P₁, P₂, P_k, PP traités et non traités par la trypsine.

3) chez une quinzaine de malades atteints de formes chroniques, on a recherché d'autres anomalies immunologiques:

Allohémagglutinines spécifiques des antigènes érythrocytaires privés (Mg, Sw^a, Mia, St^a, Wra, Cla, Nia, Mta), Modifications du taux d'allohémagglutinines anti-B chez les sujets A par la méthode du N₄ de FILITTI-WURMSER (56). Anticorps anti-nucléaires par l'agglutination des particules de latex recouvertes de désoxynucléoprotéine et par consommation d'antiglobuline sur hématies nucléées de poulet. Anticorps anti-gammaglobulines anti-Gm et anti-Inv par l'hémagglutination. Les facteurs rhumatoïdes par les méthodes de POLDIACHOUK (144) et de latex. Anticorps anti-thyroïdiens par l'agglutination de particules de latex recouvertes de thyroglobulines. Les hétéroanticorps anti-mouton par la réaction de Paul et Bunnell. Les Réagines anti-cardiolipidiques par les méthodes classiques de la sérologie syphilitique.

III - LA RECHERCHE D'ETIOLOGIE INFECTIEUSE ET VIRALE :

Elle a été effectuée chez 23 enfants et essentiellement chez ceux atteints de formes aiguës. Elle n'a été réalisée qu'après l'installation de l'hémolyse et sauf dans quatre observations, n'a pas été répétée au cours de l'évolution. Cette recherche consistait en la détection du virus dans le rhinopharynx et les selles ; la recherche de cellule à inclusions cytomégaliqes dans les urines, la détection et le titrage des anticorps sériques anti viraux intéressant les groupes suivants : grippe, para influenza I.II.III, adénovirus, oreillons, herpès, virus adéno pharyngo conjonctival, ornithose, psittacose, richettsies et néo-richettsies.

IV - L'ETUDE DE LA CINETIQUE ERYTHROCYTAIRE

L'exploration au chrome 51 a été entreprise chez 11 enfants atteints de formes chroniques. La technique de marquage a été celle utilisée et discutée par NAJEAN et al. (132). On a choisi d'utiliser de préférence l'étude de la survie des GR autologues chaque fois que le sujet n'était pas transfusé. En cas de transfusion récente, le marquage a été effectué sur les GR isogroupes dans les systèmes ABO, Rh (D) et Kell. Chez certains enfants en état hématologique instable pendant l'épreuve, le taux de l'hémolyse mesuré n'est qu'approximatif malgré les essais de correction (132). Dans de tels cas cependant, les décomptes externes sont valables pour apprécier le siège de séquestration des GR. Le taux de l'hémolyse calculé directement à partir du temps de demi disparition de l'activité circulante a été exprimé en pourcentage de la masse globulaire totale en admettant une élution constante du chrome de 1,2 % par jour. La production quotidienne a été calculée à partir du taux de lyse et du volume globulaire chez les sujets en état hématologique stable et rapporté à la production normale (0,9 % par jour du volume globulaire normal théorique). La production normale théorique de compensation est celle d'un sujet qui maintiendrait une masse globulaire normale avec une hémolyse semblable à celle du patient étudié. La séquestration a été appréciée par la mesure des rapports d'activité aire splénique/ aire précordiale et aire hépatique/ aire précordiale. L'évolution de l'activité précordiale indique en effet l'évolution globale de l'activité circulante.

L'appréciation du siège de la lyse est purement qualitative fondée sur la pente des courbes des rapports d'activité rate/précordium et foie/précordium, on n'a pas retenu le chiffre de l'activité relative rate/précordium et foie/précordium au T 50, par rapport aux valeurs initiales car ce chiffre ne permet pas la comparaison d'un sujet à un autre, l'élimination du chrome fixé dans la rate ou le foie étant très différent selon le délai entre l'injection des hématies marquées et le T 50.

R E S U L T A T S

I - DESCRIPTION ANALYTIQUE DES DONNEES RECUEILLIES -

Il nous est apparu, à travers l'étude de ces 82 observations que les anémies hémolytiques "autoimmunes" (AHA) se présentent en clinique pédiatrique sous deux aspects différents sur les plans clinique, évolutif, immuno-hématologique, pronostique et thérapeutique.

- D'une part, LES FORMES AIGUES PASSAGERES qui surviennent essentiellement chez l'enfant de moins de 4 ans, débutent dans un contexte fébrile de façon aiguë sinon brutale, comportant un test de CD fréquemment de type complément et évoluent d'un seul tenant en moins de TROIS mois vers la guérison clinique, hématologique et le plus souvent immuno-hématologique, sans qu'il soit nécessaire de recourir aux immuno-suppresseurs autres que les corticoïdes, ni à la splénectomie.

- D'autre part, LES FORMES CHRONIQUES qui surviennent à tous les âges, débutent de façon insidieuse et parfois brutale, comportent un test de CD fréquemment de type IgG ou IgM + IgM + C, évoluent durant des années de façon chronique et/ ou par poussées plus ou moins rapprochées constituant quelquefois une invalidité permanente pour l'enfant et faisant envisager la splénectomie ou une thérapeutique immuno-suppressive prolongée et énergique.

L'opposition de ces deux formes nous paraît assez nette pour justifier la description séparée des données recueillies dans chacune de ces deux catégories.

FORMES AIGUES CURABLES

A) N O M B R E - A G E - S E X E -

L'étude des formes aiguës porte sur 35 enfants de moins de 18 ans. La prédominance masculine est très nette (26 garçons et 9 filles). L'âge de prédilection est inférieur à 4 ans; la maladie a débuté chez 26 enfants avant cet âge et chez 9 enfants après (fig. 1).

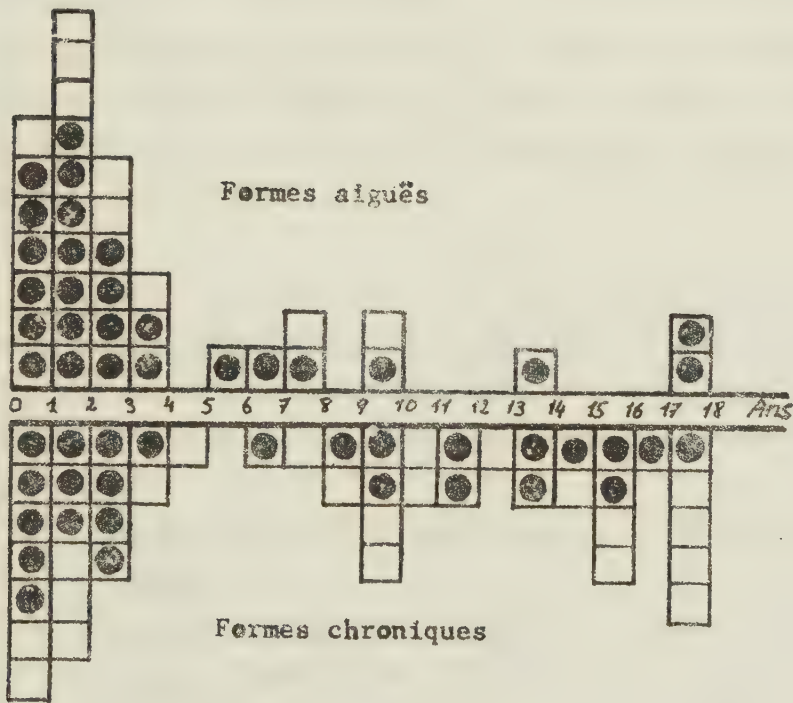


Fig.1 - Répartition des 82 malades en fonction de l'âge et du sexe

● Garçon

□ Fille

B) CIRCONSTANCES D' APPARITION

- Fréquemment, l'hémolyse aiguë survient 3 à 10 jours après :
 - . une infection respiratoire haute (17 cas/35)
 - . un tableau associant fièvre à 38°, anorexie, vomissements, sans autres particularités (7 cas/35)
 - . une rougeole (2 cas/35), une varicelle (1 cas/35), une hépatite infectieuse (1 cas/35)
- Plus rarement (7 cas/35), aucun signe prodromique n'est noté et c'est l'hémolyse qui inaugure le tableau clinique.

C) SIGNES CLINIQUES ET HEMATOLOGIQUES

L'hémolyse aiguë s'installe, en effet, très rapidement, parfois en un seul jour :

La pâleur est souvent intense. La fièvre est fréquente (21 cas/35), en particulier chez le nourrisson. L'ictère est fréquent (20 cas/35), d'apparition souvent secondaire et lorsqu'il existe, il est d'intensité modérée ou discrète. Les urines sont inconstamment foncées et parfois hémoglobi-nuriques (14 cas/35).

Le plus souvent donc, les parents amènent à l'urgence un enfant qui est devenu rapidement pâle et fébrile, ou qui brusquement s'est mis à "uriner du sang". Cependant, certains symptômes peuvent parfois dominer le tableau clinique et risquent alors de masquer l'hémolyse. Il peut s'agir :

- . de manifestations neurologiques : agitation extrême, état semi-comateux
- . de signes digestifs et généraux comportant; asthénie, anorexie totale, vomissement, diarrhée avec déshydratation
- . de phénomènes douloureux : algies abdominales avec météorisme, hyperesthésie diffuse

1) EXAMEN CLINIQUE

L'examen clinique montre un enfant pâle et parfois d'emblée ictérique chez lequel il est exceptionnel que l'on soit frappé par un livedo généralisé (1 cas/35). On découvre assez fréquemment une splénomégalie discrète (10 cas/35) ou une hépatomégalie modérée en particulier chez le jeune nourrisson, mais il n'existe ni adénopathie, ni purpura.

EXAMEN DU SANG

a) Globules rouges

- l'anémie est toujours intense ($600\ 000$ à $2\ 800\ 000\ \text{GR}/\text{mm}^3$) et peut s'aggraver en quelques heures avec un taux d'hémoglobine inférieur à 3 g %
- l'aspect du frottis est celui des grandes anémies aiguës :
 - . importante anisocytose avec sphéro et microsphérocytose atteignant parfois 75 % des hématies
 - . polychromatophilie et présence de vestiges nucléaires
 - . érythroblastose, acidophile, polychromatophile et même basophile, qui peut atteindre 200 % des éléments granuleux, eux-mêmes très augmentés donnant parfois au frottis un aspect quasi myéloïde
- il n'est pas rare (4 cas/35) de constater l'auto-agglutination des hématies sur lames ou dans la cellule de numération et de rencontrer quelques difficultés lors de la détermination des groupes sanguins du malade.
- la réticulocytose est dans la majorité des cas augmentée allant jusqu'à $500\ 000/\text{mm}^3$. Plus rarement (8 cas/35) en particulier chez le nourrisson, elle peut être basse. Elle s'accompagne alors toujours d'une érythroblastopénie médullaire, parfois d'une leuconéutropénie modérée, et exceptionnellement (1 cas/8), d'une thrombopénie, le tout témoignant d'une dépression centrale touchant plus ou moins profondément chacune des lignées médullaires. Cette hypoplasie se répare en principe en moins de 10 jours, spontanément ou sous l'effet de la corticothérapie.

- lorsqu'elle est mesurée en période aiguë la fragilité osmotique est modérément augmentée avec une auto-hémolyse qui n'est corrigée ni par le glucose, ni par l'ATP. Ces anomalies ne se retrouvent plus après la régression de l'anémie.

b) Globules blancs

Dans la majorité des cas (26 cas/35) la leucocytose est augmentée allant de 10 000 à 60 000/mm³ avec polynucléose et myélémie pouvant dépasser 20 % des éléments blancs. Il n'est pas rare de constater dès le premier examen des cellules mononucléées à cytoplasme hyperbasophile et à chromatine jeune.

c) Plaquettes

Le chiffre des plaquettes est normal. Dans un seul cas, nous avons observé une thrombopénie à 50 000/mm³ sans purpura, réparée en moins de 7 jours, sous corticothérapie en même temps que les réticulocytes passaient de 25 000 à 250 000/mm³ et que la leucocytose s'élevait de 10 000 à 33 000/mm³.

3) LE MYELOGRAMME

Lorsqu'il est fait, montre le plus souvent un frottis érythroblastique. Parfois, il révèle une érythroblastopénie avec dans certains cas, image d'arrêt de maturation dont on peut suivre le déblocage sur les myélogrammes successifs.

4) LES AUTRES EXAMENS

- La bilirubine sérique est souvent augmentée, mais ne dépasse pas 70 mg/l. Elle est à prédominance non conjuguée. L'excrétion du stercobilinogène fécal est considérablement accrue.
- le fer sérique est souvent augmenté avant toute transfusion et la sidérophiline est saturée à plus de 50 %.

- la vitesse de sédimentation est souvent très augmentée
- le protidogramme pratiqué dans 22 cas/35 fournit des résultats variables : souvent un diagramme normal, quelquefois une hypergammaglobulinémie modérée et passagère, parfois une hypogammaglobulinémie discrète, et les rares modifications des trois immunoglobulines appréciées grossièrement par l'immunoélectrophorèse sont très modérées et se font aussi bien dans le sens de l'augmentation que dans celui de la diminution.

5) AU TOTAL : Il s'agit d'un tableau d'hémolyse intense, constitué de façon rapide, sinon brutale, chez un jeune enfant sans tare érythrocytaire connue. La preuve de la nature immunologique de cette hémolyse sera fournie par la positivité du test de CD et les autres perturbations de l'examen immuno-hématologique.

D) EXAMEN IMMUNO - HEMATOLOGIQUE (Tableau 2)

- Les épreuves globulaires permettent de distinguer au sein de ces formes 2 groupes de malades :

- a) Ceux présentant un test de CD de type C ou C + IgM : elles constituent la majorité des formes aiguës passagères des hémolyses "autoimmunes" de l'enfant (22 cas/35 = 63 % des cas).
Dans l'état actuel de nos techniques, aucun anticorps de groupe érythrocytaire n'est éluable de la surface des hématies sensibilisées. Les tests aux enzymes sont rarement positifs (5 cas/19 pour la broméline et 2 cas/19 pour la trypsine).
- b) Ceux présentant un test de CD de type IgG ou mixte (IgG + IgM + C) : elles constituent à l'opposé la minorité de ces hémolyses aiguës passagères (13 cas/35 = 37 % des cas). Elles permettent très souvent (8/11 des cas testés), l'élution d'un autoanticorps dirigé spécifiquement contre les antigènes du système rhésus, soit de façon isolée (anti-D, anti-Hr), soit de façon associée (anti-Hr + Ce, anti-Hr + e, anti-C + Ce + e). Les tests aux enzymes sont pratiquement toujours positifs (13/13 pour la broméline et 12/13 pour la trypsine).

Type du test de Coombs	Nb de cas observés	Positivité à la Broméline	des tests à la Trypsine	Elution-GR Nb de cas positifs	Elution-GR lavés à 4°C Spécificité	Elution-GR Nb de cas positifs	Aggl.froides	Hémo lysines froides et chaudes	Hémo lysines bithermique
C + IgM	18	5/18	2/18	0/18	0	0/17	4 cas titrant de 8 à 64	0	2
C	4								
IgG	8	13/13	12/13	1/10	anti-I x 1	8/11	0	0	0
IgG + C	3								
IgG+IgM+ C	2								

Tableau 2 : Données immunohématologiques recueillies dans 35 observations de formes aiguës -

Date	Time	Place	Weather	Wind	Temperature	Remarks
1900	10:00	1000	1000	1000	1000	1000
1900	10:00	1000	1000	1000	1000	1000
1900	10:00	1000	1000	1000	1000	1000
1900	10:00	1000	1000	1000	1000	1000
1900	10:00	1000	1000	1000	1000	1000
1900	10:00	1000	1000	1000	1000	1000
1900	10:00	1000	1000	1000	1000	1000
1900	10:00	1000	1000	1000	1000	1000
1900	10:00	1000	1000	1000	1000	1000

- Parmi les épreuves sériques :

- la recherche d'agglutinines froides (A.F.) est positive chez 4 enfants avec des titres allant du 1/8 au 1/64. Le test de CD chez ces malades est de type IgM + C. Chez 3 de ces enfants, le contexte clinique est celui d'une infection respiratoire virale non étiquetée et chez le dernier aucune symptomatologie n'est notée.
- la recherche d'hémolysine bithermique est positive chez 2 enfants. La spécificité anti-P de cette hémolysine est démontrée par l'hémolyse de tous les GR P₁ et P₂ et par l'absence d'hémolyse des GR pp et Pk. Le test de CD est de type C + IgM. La faible positivité de type IgM du test de CD pourrait être en rapport avec la fixation des A.F. sériques dont le titre est précisément élevé chez ces deux patients (respectivement 16 et 64). La notion d'exposition au froid avant l'épisode hémolytique et hémoglobinurique est retrouvée quoique de façon non convaincante, chez l'un de ces enfants et non chez l'autre.

E) LA RECHERCHE D'ETIOLOGIE INFECTIEUSE ET VIRALE

Elle n'a révélé que deux réponses positives sur 23. L'une chez un garçon de 8 ans ayant une pneumopathie discrète clinique et radiologique chez le quel le titre d'anticorps anti-para influenza I est passé en 15 jours de 4 à 16, l'autre chez une fille de 3 ans, fébrile mais sans signes respiratoires apparents où la réaction de HIRST douteuse avec un antigène grippal est devenue en 15 jours franchement positive.

Il convient de rappeler ici la fréquence des cas où l'enquête virale, très insuffisante et fragmentaire est restée négative alors que l'hémolyse survenait manifestement dans un contexte infectieux.

Le tableau 3 résume l'incidence du contexte infectieux dans les formes aiguës de la série étudiée :

contexte infectieux	Nb de cas observés
rhinopharyngite	17
grippe sérologiquement confirmée	2
rougeole	2
varicelle	1
hépatite virale	1
TOTAL	23
NOMBRE TOTAL DES FORMES AIGUES	35

Tableau 3 : L'incidence de l'infection dans les formes aiguës -

F) EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

LE TRAITEMENT COMPORTE CHEZ LES 33 ENFANT DE CETTE SERIE :

a) La Transfusion :

- 24 enfants/35 sont transfusés dès la constatation de l'anémie aiguë
- chez 6 enfants, la transfusion s'est avérée efficace étant suivie de la remontée sensible des chiffres des globules rouges en l'absence de toute corticothérapie associée. Sont compris dans ces 6 cas, un enfant ayant subi une exsanguino-transfusion d'emblée et un enfant ayant reçu du sang sélectionné en fonction de la spécificité de son autoanticorps.
- chez 2 enfants, la corticothérapie ayant précédé de deux jours le début des transfusions, le rôle de ces dernières dans la réparation ne peut être dissocié de celui des corticoïdes.

- chez les 16 autres, la transfusion s'est révélée inefficace, malgré son importance et sa répétition (absence de remontée du taux des GR le lendemain des transfusions).

b) la corticothérapie :

- 33/35 enfants sont soumis à ce traitement utilisant la delta cortisone per os.
- l'efficacité en est remarquable dans les cas réunissant deux conditions : dose forte d'emblée (2-3 mg/Kg/j) et durée suffisamment prolongée et très lentement dégressive.
- étant donné la brièveté habituelle de ce traitement dépassant rarement deux mois, les manifestations d'hypercorticisme ne sont qu'exceptionnellement notées et sont d'ailleurs très modérées.

c) Hormis ces deux moyens thérapeutiques très généralement employés, nous notons dans cette série deux observations particulières :

- un cas ayant posé le problème diagnostique de microangiopathie a été traité avec succès par l'héparinothérapie et la transfusion (OBS. n° 19).
- un enfant n'a reçu aucun traitement, et bien que ni hématologiquement ni sérologiquement il ne puisse être considéré comme guéri, en 20 jours, la bilirubinémie initialement à 70mg/l s'est normalisée et l'anémie partiellement réparée. Le recul nous manque pour rapporter l'évolution lointaine de ce cas.

AINSI TRAITE L'EVOLUTION EST SIMPLE :

- Les signes cliniques régressent et l'état général s'améliore en quelque jours. La splénomégalie et surtout l'hépatomégalie si elle était notable, régressent très rapidement. Nous avons enregistré des cas où à la suite d'un arrêt ou d'une baisse intempestive de la corticothérapie, on a assisté à la rechute de l'hémolyse et à la réapparition de l'hépatomégalie.

- Les signes biologiques ont une évolution parallèle : l'anémie se répare habituellement en 5 à 20 jours. L'hyperleucocytose initiale régresse encore plus rapidement et il n'est pas rare de noter une éosinophilie modérée passagère au moment de la réparation de l'anémie.
- Les signes immuno-hématologiques sont plus lents à s'estomper : le test de CD se négative en premier, après un délai de 10 jours à deux mois. Le test de l'autoagglutination des hématies traitées par enzymes peut au contraire rester positif même après 8 mois, alors que l'enfant est cliniquement et hématologiquement guéri depuis déjà plusieurs mois. Il faut encore noter que chez quatre enfants à test de CD encore positif, mais dont l'anémie était entièrement réparée, la tentative d'arrêt prématuré de la corticothérapie a déclenché la reprise de la poussée hémolytique.
- L'évolution lointaine de l'hémolyse est toujours favorable. Aucune différence ou particularité évolutive ne permet de distinguer au sein de ces formes aiguës celles qui sont dues aux anticorps IgM + C des autres dues à IgG, ou IgG + IgM + C.
- La mortalité globale est nulle, mais la guérison définitive, bien que réelle dans la grande majorité des cas, devrait, chez certains, être affirmée avec circonspection. En effet :
 - . d'une part, les signes immuno-hématologiques (test de CD, test à la broméline) chez certains de ces malades (3 cas/35) quelle que fût la classe immunologique de leur anticorps ne sont pas encore effacés au terme de 3 à 11 mois d'évolution et en l'absence de toute anémie.
 - . d'autre part, on connaît l'éventualité peu fréquente, mais possible des débuts aigus de formes à rechutes; ainsi que la possibilité de l'éclosion plusieurs mois ou années après l'épisode aigu hémolytique initial, de signes de maladies plus étendues à participation autoimmune telle que PCE, lupus, etc. (OBS. n° 6).

A U T O T A L :

Les formes aiguës passagères, plus fréquentes chez le garçon (26 cas/35) surviennent surtout avant l'âge de 4 ans (26 cas/35). Elles sont fréquemment contemporaines d'épisodes infectieux. Elles débutent volontiers de manière explosive et peuvent parfois menacer le pronostic vital. Cependant, grâce souvent à la corticothérapie seule, elles évoluent rapidement, et, en moins de TROIS mois, guérissent en apparence définitivement.

C'est le cas surtout des formes hémoglobinuriques à test de CD de type $C \pm IgM$ et moins souvent des formes à test de CD de type $IgG \pm C$. Dans la première catégorie, la spécificité de l'anticorps est exceptionnellement démontrée (2 cas d'hémolysine bithermique anti-P sur 22 cas). Dans la seconde, comme pour la quasi totalité des auto anticorps de nature IgG, elle est de type anti-rhésus. Le seul élément clinique différenciant ces deux catégories est l'hémoglobinurie fréquente dans la première et absente dans la seconde.

Ces formes représentent un évènement pathologique isolé survenant sur un terrain par ailleurs sain et dont les mécanismes immunitaires ne sont que passagèrement perturbés.

FORMES CHRONIQUES

A) NOMBRE - AGE - SEXE -

L'étude des formes chroniques concerne 47 enfants de moins de 18 ans. Nous n'observons pas de prédominance selon le sexe (26 garçons et 21 filles). Dans 40 % des cas (19/47) la maladie a début avant l'âge de 4 ans (fig. 1 page 21).

B) CIRCONSTANCES D'APPARITION

L'hémolyse s'installe parfois de façon aiguë (12 cas/47) survenant isolément sans signes d'accompagnement, ou après un épisode rhinopharyngé comme dans le groupe précédent. Beaucoup plus souvent, le mode d'apparition est progressif (35 cas/47). L'hémolyse survient tantôt au cours d'une maladie qu'elle peut permettre de révéler (15 cas/35): formes dites "SYMPTOMATIQUES"; tantôt au contraire, elle est isolée et apparaît "IDIOPATHIQUE" se révélant par un ictère d'apparition insidieuse, pâleur, asthénie, anorexie chez un enfant jusque là bien portant (20 cas/35).

C) LES SIGNES CLINIQUES ET HEMATOLOGIQUES

Ces symptômes varient à la période initiale en fonction du mode de début : dans les formes à début aigu, ils sont analogues à ceux décrits dans les formes aiguës passagères. Dans les formes à début progressif, ils revêtent un aspect moins dramatique et peuvent éventuellement se confondre avec les manifestations de la maladie sous-jacente.

Au chapitre précédent, nous avons décrit en détail les signes propres à l'hémolyse, nous nous contenterons ici de rappeler quelques nuances symptomatologiques :

- la pâleur pratiquement constante dans les formes apparemment idiopathiques, l'est beaucoup moins dans les formes secondaires à d'autres affections (lupus par ex. où l'anémie n'est pas intense).
- l'ictère est très fréquent (34 cas/37).
- l'hémoglobinurie est exceptionnelle et nous ne l'avons rencontrée que chez deux enfants exclusivement dans les formes à début aigu où le test de CD était de type C $\pm$ IgM.
- la splénomégalie est fréquente (32 cas/47) de volume souvent modérée et de consistance souple. Parfois, cependant, elle est importante, d'apparence tumorale. Elle s'accompagne chez l'un des enfants de douleurs aiguës passagères au niveau de l'hypocondre gauche, et d'un épanchement pleural gauche réactionnel aux infarctus spléniques multiples histologiquement vérifiés. En outre, son volume est souvent parallèle aux poussées hémolytiques, augmentant lors des crises et diminuant dès la réparation.
- l'hépatomégalie est moins fréquente (16 cas/47) de volume en règle modéré, exceptionnellement importante, en particulier chez le jeune enfant et le nourrisson.
- l'intensité de l'anémie est variable, allant de 800 000/mm³ dans les formes à début aigu à 3 700 000/mm³ dans les formes à début progressif où l'hémolyse peut n'être découverte que par les examens du laboratoire.
- la réticulocytose est également variable dans son degré, mais nous avons rencontré chez 5 enfants des crises hypoplasiques de durée plus prolongée que dans les formes aiguës, mais qui atteignaient avec la même variabilité et fréquence les trois lignées : il est difficile de dire si leur régression a été spontanée ou aidée par la thérapeutique.
- l'hyperleucocytose est notée dans la moitié des cas (23 cas/47) plus fréquente dans les formes à début aigu que dans les formes à début progressif. De même il faut noter la rareté de la myélémie en dehors des formes à début brutal.
- une leucopénie inférieure à 3 500/mm³ et surtout durable est observée chez 8 enfants. Il s'agit exclusivement des formes non idiopathiques (en particulier L.E.D.).

- l'association à l'hémolyse d'une thrombopénie est observée chez 12 enfants. Elle invite à rechercher une hémopathie maligne ou un L.E.D., mais le plus souvent cette association reste idiopathique.

D) E T U D E I M M U N O H E M A T O L O G I Q U E (Tableau 4)

Elle permet de remarquer :

- 1) la grande fréquence (38 cas/46 = 82 %) des formes à test de CD positif à composante IgG ($\text{IgG} \pm \text{IgM} + \text{C}$, ou IgG) et la rareté (8/46 = 18 %) des formes à test de CD positif de type $\text{C} \pm \text{IgM}$. Cette répartition est exactement l'inverse de celle observée dans les formes aiguës passagères.
- 2) Les tests aux enzymes sont toujours positifs dans le premier groupe et inconstamment positifs (5 cas/8) dans le second.
- 3) Les 8 observations de formes chroniques à test de CD de type $\text{C} \pm \text{IgM}$ représentent à une seule exception près (OBS. n°4, d'ailleurs très particulière) des cas où l'hémolyse d'intensité modérée ou faible s'associe aux désordres systémiques variables (OBS. n° 6 et n°9; un cas de maladie périodique; un cas d'hépatite vraisemblablement lupoïde et syndrome inflammatoire chronique avec splénomégalie, un cas d'immunopathie complexe, un cas de syndrome d'EVANS associé à une leuconéutropénie capricieuse et enfin, un cas de syndrome infectieux et inflammatoire diffus et mal classé).
- 4) Aucun caractère clinique ne permet de distinguer les formes à test de CD de type IgG des formes à test de CD de type $\text{IgG} \pm \text{IgM} + \text{C}$ qui restent dans 50 % des cas (19 cas/38) idiopathiques et pures.
- 5) L'élution à la chaleur permet de distinguer deux types d'éluats :
 - . les éluats de nature IgG à spécificité anti rhésus d'une part,
 - . les éluats de nature IgM à spécificité fréquemment anti-I ou anti-i, d'autre part.
 - a) dans les formes à test de Coombs direct positif à composante IgG ($\text{IgG} \pm \text{IgM} + \text{C}$; IgG) = 38 cas au total, l'élution à partir des hématies lavées à 37° est positive dans 84 % des cas (27 cas/32 testés), avec une spécificité anti rhésus dans 77 % des cas (21 cas/27 éluations positives).
 - b) dans les formes à test de Coombs direct positif à composante IgM ($\text{IgG} + \text{IgM} + \text{C}$, $\text{IgM} + \text{C}$ = 27 cas au total) l'élution à partir des

Type du test de Coombs	Nb de cas observés	Positivité à la Broméline	Positivité des tests à la Trypsine	Elution-GR Nb de cas positifs	Elution-GR lavés à 4°C Spécificité	Elution-GR Nb de cas positifs	Aggl.froides	Hémolysines chaudes et froides	Hémolysine bithermique
IgG+IgM+C	23	24/24	22/24	9/10	anti-I x 7 anti-Ii x 2	18/21	2 cas titrant 16 et 32	2	0
IgG + C	2				anti-Hr+pd1 x4 anti-Hr x4 anti-pd1 x1 anti-Hr+pd1+e1 anti-e x1 anti-E x1 non démontrée6				
IgG	13	12	10	0/11	0	9/11	0	0	0
IgM C	4 4	5	4	3/8	anti-I x 2 anti-Ii x 1	1/8	3 cas titrant 128,256,512	1	0

Tableau 4 : Données immuno-hématologiques recueillies dans 46 observations de formes chroniques -

L'examen immuno-hématologique n'ayant comporté dans une observation qu'un test de CD avec l'anti-globuline polyvalente, cette observation est exclue de ce tableau.

hématies lavées à 4°C est positive dans 50 % des cas (11 cas/22) et révèle une spécificité anti-I ou anti-i dans 72 % des cas (8 cas/11)

6) la nature immunochimique de ou des autoanticorps est susceptible de se modifier au cours de l'évolution (OBS. n° 7, 13, 23).

7) l'augmentation du taux des agglutinines froides sériques libres n'est observé que dans 5 cas, et à une seule exception près, dans les formes symptomatiques où l'hémolyse paraît un des symptômes d'autres perturbations plus étendues (tableau 5).

Enfant		test de CD	Titre des A.F.
Ben.	L.E.D.	IgG + IgM + C	16
Jaq.	L.E.D.	IgG + IgM + C	32
Ban.	L.E.D. ? P.C.E. ?	C	256
Plò.	Immunopathie complexe	IgM + C	512
Ben.	apparemment idiopathique	IgM + C	128

Tableau 5 : L'incidence de l'augmentation des agglutinines froides dans les 47 observations d'AHA chroniques de l'enfant

8) les autohémolysines ne sont retrouvées que dans deux cas dont un présente un titre élevé d'agglutinines froides à amplitude thermique étendue actives à 37°C (OBS. n° 4).

9) Quant à la fréquence de survenue de divers, auto, allo et hétéro-anticorps recherchés dans une quinzaine de cas de ce groupe, elle paraît significativement plus élevée que chez les sujets témoins atteints de diverses autres maladies. Les résultats de cette étude comportant essentiellement les formes chroniques de l'adulte, sont actuellement en voie d'analyse et seront ultérieurement publiés.

E) L'ETUDE DE LA CINETIQUE ERYTHROCYTAIRE

Chez 11 enfants de ce groupe inclus dans une série de 52 malades comprenant les adultes, cette étude permet les constatations suivantes :

- Degré de l'hémolyse et de sa compensation :

- . le taux de l'hémolyse varie très largement d'un sujet à un autre. Sa valeur moyenne est plus grande dans les formes idiopathiques (9, 1% par jour) que dans les formes symptomatiques (5 % par jour)
- . le taux de lyse n'est pas étroitement parallèle au degré de l'anémie (fig. 2). Ceci s'explique d'une part par le fait que certains malades sont transfusés avant l'épreuve, d'autre part, par la variabilité de la compensation médullaire d'un sujet à l'autre.
- . on note une corrélation assez nette entre la réticulocytose périphérique et la production médullaire calculée. Cette production peut atteindre 8-9 fois la valeur normale, mais le défaut de production constant est très variable d'un malade à l'autre sans corrélation avec le taux de lyse (fig. 3)
- . le petit nombre de sujets étudiés dans chaque classe immunochimique d'autoanticorps (18 cas mixtes IgG+ IgM + C, 4 cas IgG, 2 cas IgG + C, 2 cas IgM + C) ne permet pas de comparer valablement l'effet lytique in vivo des différentes classes d'autoanticorps (fig. 6).

- Les comptages externes montrent :

- . qu'il existe une corrélation certaine entre le volume de la rate et son activité de séquestration, mais comme on l'observe sur la fig. 4 cette corrélation est médiocre.
- . qu'il n'existe pas de parallélisme entre le taux de l'hémolyse et le siège de la séquestration (fig. 5). Cependant, dans les cas où existe une hémolyse très intense (de 18 à 24 % par jour) au moment de l'examen isotopique, la séquestration est diffuse.
- . enfin, on constate que la séquestration splénique élective est plus fréquemment observée dans les formes idiopathiques que dans les formes symptomatiques (38 % contre 20 %).

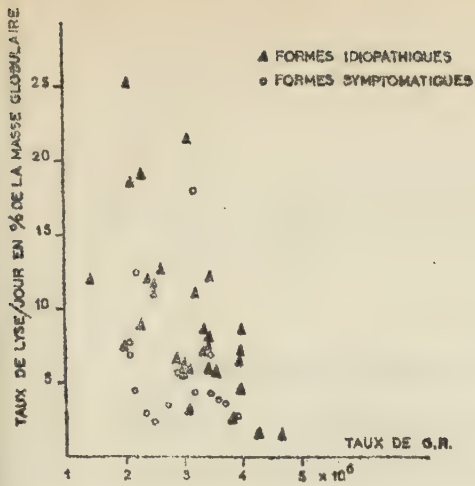


Fig. 2 : Corrélation entre le taux de l'hémolyse et le degré de l'anémie

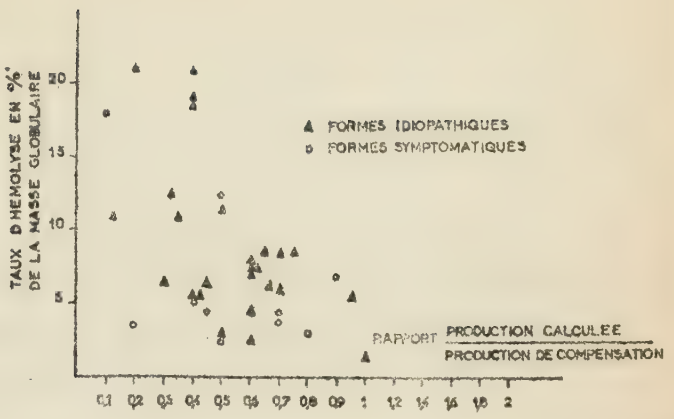


Fig. 3 : Relation entre le taux de l'hémolyse et le déficit de la production médullaire

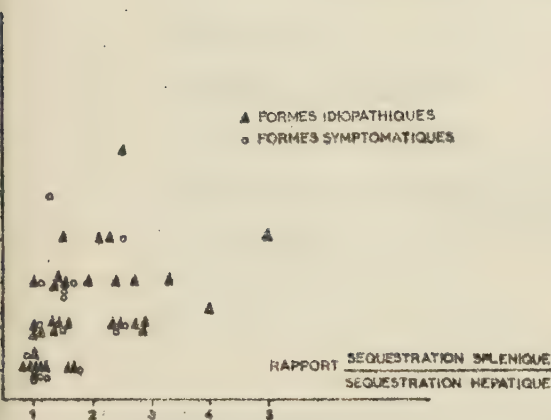


Fig. 4 : Corrélation entre le site de séquestration et le degré de la splénomégalie évaluée de N (rate non palpable) à +++ (rate atteignant la crête iliaque et dépassant la ligne médiane).

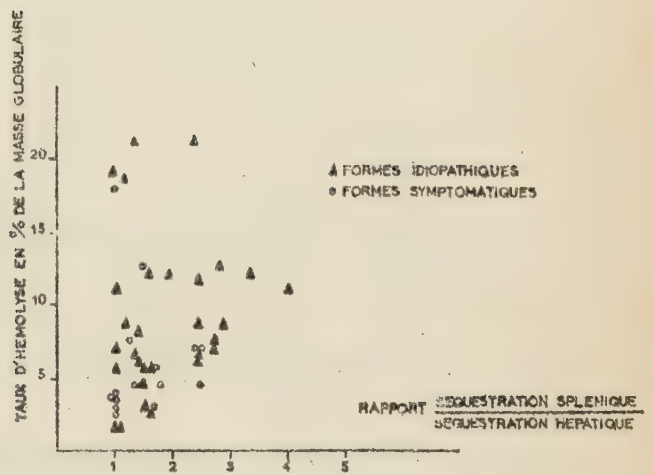


Fig. 5 : Relation entre le taux de l'hémolyse et le site de la séquestration

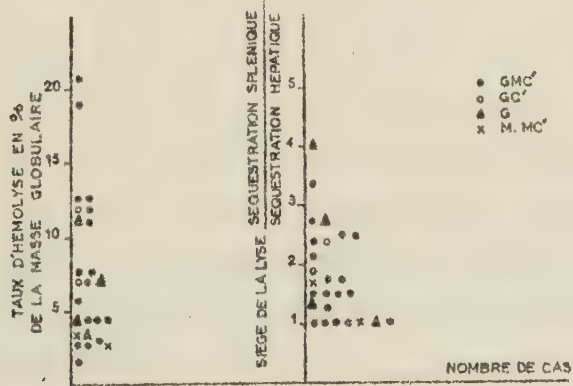


Fig. 6 : Taux de l'hémolyse et le siège de la séquestration selon la classe immunochimique de l'auto anticorps.

F) FORMES ASSOCIEES OU "SYMPTOMATIQUES"

Certaines formes particulières méritent d'être signalées en raison du contexte pathologique associé à l'hémolyse. L'association à l'hémolyse d'autres affections plus ou moins caractérisées est rencontrée dans cette série chez 27/47 enfants :

Maladie lupique certaine ou très probable.....	8 cas
Hémolyse autoimmune et thrombopénie.....	6 "
Déficit immunitaire complexe.....	3 "
Hépatite.....	3 "
Maladie de Hodgkin	3 "
Maladie périodique.....	1 "
Maladie des inclusions cytomégaliqes.....	1 "
Syndrome de BRILL-SIMMERS.....	1 "
Maladie de STILL.....	1 "

1) HEMOLYSE AUTOIMMUNE ET MALADIE LUPIQUE (8 cas/47) (OBS. n° 14, 18, 7)

- Cette association n'est observée dans notre série que chez les filles (8 cas/8) dont l'âge est de 2 à 17 ans.
- tantôt les manifestations hémolytiques sont discrètes ou modérées et compliquent l'évolution d'une maladie lupique déjà connue.
- tantôt, au contraire, elle inaugure le tableau clinique de façon insidieuse ou brutale. C'est dans cette seconde catégorie qu'en l'absence de signes cliniques ou biologiques de lupus lors de ce premier épisode, le diagnostic de la nature "secondaire" de l'hémolyse n'est soupçonnée que lorsqu'à juste titre, devant une crise hémolytique passagère, en apparence bénigne, on sait donner leur signification à quelques signes curieux, car inhabituels dans les formes isolées "idiopathiques":

- . petite altération de l'état général avec fièvre capricieuse
- . manifestations articulaires fugaces
- . une leucopénie persistante avec ou sans thrombopénie
- . une V.S. qui reste accélérée ou qui le devient après l'épisode hémolytique
- . une hypergammaglobulinémie inexpliquée
- . enfin, la positivité de la recherche des facteurs anti-nucléaires à l'immunofluorescence, même à un titre extrêmement faible 1/1, car chez l'enfant, contrairement aux sujets âgés, leur présence paraît toujours insolite. Toutefois il convient de souligner que chez l'enfant comme chez l'adulte, une positivité au 1/50 ou 1/100 ne permet nullement à elle seule d'affirmer le lupus.
- sérologiquement, l'autoanticorps appartient aux classes IgG ou mixte, exceptionnellement C + IgM et sa spécificité après l'élution est précisée dans 6 cas (tableau 6) :

Enfant	Classe d'autoanticorps			Spécificité anti :	Titre des A.F. sériques
Ben.	-	C	-	- I	256
Ben.	IgG	C	IgM	- I	16
Bou.	IgG	C	-	Hr -	-
Cor.	-	C	IgM	- -	-
Deb.	IgG	-	IgM	Hr I	-
Elo.	IgG	-	-	- -	-
Jac.	IgG	C	IgM	Hr+Hr ₀ -	32
Pret.	IgG	-	-	Hr+Hr ₀ -	-

Tableau 6 :

Profil immuno-hématologique des AHA associées au L.E.D. chez l'enfant

- le traitement des hématies in vitro par la broméline provoque dans 6/7 cas l'agglutination, et enfin, le titre des agglutinines froides est élevé dans trois cas, atteignant respectivement 256 - 16 - 32

- l'évolution de l'hémolyse est variable, tantôt épisodique, tantôt permanente et discrète pouvant se limiter à des seules manifestations sérologiques, ou par poussées successives sans obligatoirement parallélisme avec les poussées de la maladie lupique.
- le pronostic de ces formes ne nous semble pas plus péjoratif que les lupus de l'enfant sans hémolyse décelable.

2) HEMOLYSE AUTOIMMUNE ET THROMBOPENIE (6 cas/47) (OBS. n° 15)

L'association et la chronologie de la succession de deux atteintes sont variables :

- a) bien que l'hémolyse ou la thrombopénie puissent chacune survenir de façon isolée, l'hémolyse autoimmune peut être d'emblée associée à une thrombopénie avec ou sans purpura, et inversement une thrombopénie prédominante peut s'accompagner soit d'une hémolyse cliniquement perceptible, soit seulement de signes sérologiques de sensibilisation érythrocytaire sans hyperhémolyse.
- b) la chronologie de la succession revêt la même variabilité; la maladie peut commencer indifféremment par l'hémolyse, par la thrombopénie ou par les deux et comporter lors des poussées suivantes soit l'atteinte de la lignée qui était épargnée lors de poussée précédente ou dans le cas où les deux lignées étaient frappées d'emblée, l'atteinte d'une seule d'entre elles.

Dans l'intervalle des poussées, l'image immuno-hématologique peut rester perturbée ou revenir à la normale. Quant aux signes de l'autosensibilisation plaquettaire, la faible fiabilité des tets, tels qu'ils ont été pratiqués en routine au cours de cette étude ne permet pas de se faire une idée nette de leur présence ou de leur évolution.

Ces enfants sont suivis de 2 à 7 années, et aucune étiologie maligne n'a été trouvée à cette association. Ces cas rentrent ainsi dans le cadre du syndrome d'EVANS dont le pronostic paraît ici relativement plus réservé que celui des formes chroniques idiopathiques pures (3 cas mortels, voir tableau 11 page 80).

3) HEMOLYSE AUTOIMMUNE ET SYNDROMES DE DEFICIT IMMUNITAIRE

Trois malades peuvent rentrer dans ce groupe vaste et hétérogène :

- la première observation déjà publiée (62) est celle d'un enfant handicapé depuis l'âge de deux mois par une impressionnante série d'infections ORL, respiratoire, méningée, intestinale et cutanée sans anomalies décelables des immunoglobulines. A ce tableau s'est rapidement associé un purpura thrombopénique à évolution irrégulière et persistant après la splénectomie, une hyperlymphocytose tant absolue que relative, une porphyrie cutanée authentique clinique et biologique, et enfin, une hémolyse autoimmune de type mixte à spécificité Hr et Hro à évolution chronique et intermittente.
- la seconde observation est celle d'une fille dont l'enfance est émaillée d'une part d'infections respiratoires et intestinales et d'autre part d'un épisode polyarticulaire étiqueté maladie de Still, et qui dès l'âge de 18 ans présente une série de crises hémolytiques auto-immunes, en rapport avec un anticorps de nature IgG et de spécificité anti-Hr, résistant à la splénectomie, et associée à une hypogammaglobulinémie diffuse et apparemment acquise qui finira par emporter la malade dans un tableau septicémique.
- la troisième observation concerne un jeune garçon dont la première enfance est également troublée de multiples infections respiratoires, et qui se présente dès l'âge de 6 ans avec un syndrome ganglionnaire diffus associé à une discrète hémolyse autoimmune à agglutinines froides (à titre jusqu'au 1/512e) d'évolution apparemment résolutive, à une hyper IgA globulinémie considérable sans caractère paraprotéinique et enfin, à quelques troubles indiscutables de l'hypersensibilité retardée sans atteinte de l'immunité humorale.

4) AUTRES ASSOCIATIONS ETIOLOGIQUES

Dans les autres associations rencontrées (hépatite virale, maladie de Hodgkin, maladie des inclusions cytomégaliqes, maladie de Brill Simmers, maladie de Still) l'hémolyse est modérée ou discrète d'installation plus ou moins rapide,

s'associant ou non à une thrombopénie (un cas d'hépatite) ou à une érythroblastopénie (un cas d'hépatite et un cas de maladie de Hodgkin). Elle a toujours paru accessoire dans les contextes évidents de la maladie sous-jacente.

G) EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Le traitement comporte chez les 47 enfants de ce groupe :

1) LA CORTICOTHERAPIE :

Tous les malades sauf un, y sont soumis. Le produit utilisé est la Prednisone. Les résultats de ce traitement sur la poussée hémolytique sont variables et parfois difficiles à apprécier en raison de la possibilité d'amélioration spontanée. Si bien que, dans le dépouillement des résultats thérapeutiques, nous n'avons tenu compte que des cas où le traitement a raisonnablement semblé responsable des effets observés, en excluant ceux où l'irrégularité des prescriptions ne permettait aucun jugement objectif concernant l'efficacité réelle des médicaments. Ainsi constatons-nous sur un total de 37 enfants :

- . que chez 23 d'entre eux, l'effet de la corticothérapie à dose suffisante (2-3 mg/Kg/j) est favorable sur la poussée hémolytique avec réparation quasi-complète de l'anémie, et dans 8 cas négativation des signes sérologiques après un délai variable allant de 3 mois à 1 an. Lors des poussées ultérieures, certains d'entre eux conservent leur corticosensibilité, d'autres deviennent corticorésistants ou cortico-dépendants avec ou sans l'existence d'une dose seuil de sensibilité.
- . chez 11 enfants, l'effet du traitement est modéré, l'anémie bien que sensiblement réparée ne l'est pas complètement, une faible hyper-réticulocytose persiste de même que les signes immuno-hématologiques.
- . enfin, chez 3 enfants, (dont les OBS. n° 18 et 20), la Prednisone n'a apporté aucune modification sensible au tableau clinique ou biologique.

2) LA SPLENECTOMIE

Elle a été pratiquée après une longue évolution clinique avec échec ou succès partiel d'une corticothérapie au long cours et/ou devant la gravité clinique nécessitant des transfusions abondantes, malgré la thérapeutique médicale. Elle a été réalisée chez 15 enfants qu'il convient de répartir en deux groupes :

a) Dans les hémolyses pures idiopathiques (8 cas), nous notons :

- . six bons résultats avec réparation quasi totale de l'anémie et de la réticulocytose au décours de l'intervention. Chez trois d'entre eux, les tests immuno-hématologiques se sont négativés et cette négativité persiste depuis 3 à 6 ans (OBS. n° 2). Chez les trois autres, malgré l'absence de tout hyperhémolyse, les tests immuno-hématologiques restent positifs, le recul ici étant de 6 mois à 5 ans (OBS. n° 23). Tous ces enfants avaient une splénomégalie plus ou moins importante et une séquestration érythrocytaire splénique prédominante ou exclusive à l'épreuve isotopique.
- . un enfant n'a été que modérément amélioré. Il s'agissait d'un malade de un an qui malgré une très grosse rate n'avait qu'une séquestration splénique légère (rapport rate/foie = 1,5). Son anémie s'est incomplètement réparée et son test de Coombs est resté positif deux ans après l'intervention. Cependant, elle est beaucoup plus sensible qu'avant la splénectomie aux doses faibles de Prednisone et d'Azathioprine.
- . un autre cas splénectomisé sans épreuve isotopique a vu son hémolyse chronique rapidement améliorée mais le test de CD est resté positif et deux rechutes ont survenu depuis un an. Ces rechutes sont cependant beaucoup plus faciles à maîtriser qu'avant la splénectomie.

b) Dans les hémolyses associées à une thrombopénie ou à une maladie chronique sous-jacente (7 cas), nous observons :

- . deux bons résultats chez deux malades à séquestration splénique exclusive (un cas de syndrome d'EVANS et un cas suspect de L.E.D.) (OBS. n° 15 et 18);

- . chez trois enfants, la splénectomie n'a guère amélioré l'hémolyse. Elle n'a pas empêché la mort et peut-être même l'a favorisée. Il s'agissait d'un cas de déficit immunitaire, d'un cas de syndrome d'EVANS pur, et d'un cas associé à une tumeur splénique non étiquetée. Ces malades n'avaient pas subi l'épreuve isotopique.
- . chez un enfant atteint de lupus (OBS. n° 14), la splénectomie s'est accompagnée de la rémission de l'hémolyse pendant un an, mais la malade est décédée deux ans plus tard dans un tableau septicémique. L'activité de séquestration de la rate n'était pas prédominante.
- . chez un enfant, enfin, atteint d'une immunopathie complexe, la splénectomie a pendant deux ans été sans effet, mais le malade est actuellement guéri de son hémolyse depuis environ 10 ans.

La figure 9 page 93 illustre les corrélations entre le site de séquestration et l'efficacité de la splénectomie dans une série précédemment étudiée comportant enfants et adultes (73)

3) LES IMMUNOSUPPRESSEURS

Ils sont utilisés chez 16 enfants après échec de la corticothérapie ou encore après échec ou succès partiel de la splénectomie. Le produit employé est l'Azathioprine seule ou plus souvent associée à la Prednisone, et parfois à la 6-mercaptopurine ou au chloraminophène. Il est très difficile d'analyser et de comparer les résultats de ces tentatives thérapeutiques car :

- 1) cette série ne dispose pas d'un recul suffisant pour tirer des conclusions nettes
- 2) très souvent, la durée du traitement n'est pas suffisante et découragé après quelques semaines, on fini par adopter une médication différente.
- 3) ces produits sont souvent employés en association avec la Prednisone et il est alors difficile d'attribuer l'éventuel effet constaté à l'un de ces produits plutôt qu'à l'autre.
- 4) enfin, dans les cas où une réponse apparemment positive est enregistrée aucune épreuve d'arrêt n'a cherché à préciser la part du traitement de celle de l'évolution spontanée de la poussée.

Ainsi, chez 9 enfants, aucun jugement ne peut être porté quant à l'efficacité de ces drogues, mais dans 7 observations, où les immunosuppresseurs et en particulier l'Azathioprine ont été employés longtemps et à dose suffisante, ils paraissent objectivement avoir été capables d'améliorer sensiblement l'hémolyse et/ou de potentialiser l'action de la splénectomie ou des corticoïdes.

AINSI TRAITES CES 47 MALADES ONT PU ETRE SUIVIS PENDANT 2 A 12 ANS :

- 1) dix d'entre eux sont morts soit de leur maladie sous-jacente, soit de leur maladie autoimmune compliquée ou non par les thérapeutiques. Le tableau 7 montre qu'aucun des malades décédés ne souffrait de forme pure idiopathique d'hémolyse autoimmune :

Enfant	Maladie associée
All.	Maladie de Hodgkin
Bon.	Immunopathie complexe
God.	Purpura thrombopénique, surcharge transfusionnelle, Broncho-pneumonie sous corticothérapie
Gui.	Hépatite et varicelle maligne sous corticoïdes
Jaq.	L.E.D.
Pla.	Réticulosarcome splénique ? Forme idiopathique ?
Ram.	Purpura thrombopénique
Dem.	Maladie des inclusions cytomégaliqes. Hydrocéphalie
Lor.	Maladie de Still ; aplasie médullaire médicamenteuse

Tableau 7 : Associations pathologiques chez les malades décédés (10 cas/47)

- 2) chez quatorze enfants, sur un fond d'hémolyse chronique plus ou moins améliorée par le traitement surviennent des poussées d'intensité variable, au cours ou au décours desquelles le processus autoimmun reste limité au globule rouge, ou le dépasse enrichissant la symptomatologie et supprimant parfois le qualitatif "idiopathique" jusqu'à l'adopté.
- 3) chez 13 enfants, l'évolution, se fait par poussées successives séparées entre elles de plusieurs mois ou années pendant lesquels l'enfant jouit d'une guérison apparente, l'hémolyse ayant cessé avec ou sans extinction des signes immuno-hématologiques.
- 4) enfin, 10 enfants pourraient être considérés comme guéris. Certes, on ne peut parler de guérison qu'avec une grande prudence dans une maladie dont les poussées peuvent être séparées les unes des autres par plusieurs années, et il est possible qu'avec un recul plus grand, nous aurions classé ces 10 enfants, ou du moins certains d'entre eux, dans la catégorie précédente dont on reconnaît les limites imprécises; mais la raison qui nous a incité à les étiquetter comme "apparemment guéris" est la constatation depuis deux à sept ans, de l'arrêt brusque et durable du processus hémolytique et des manifestations sérologiques sous l'effet du traitement : alors que ces enfants souffraient auparavant d'une hémolyse chronique durant des mois ou des années sans aucune régression complète pouvant faire évoquer un mode évolutif par poussées.

A U T O T A L :

Les formes prolongées ou chroniques atteignent les enfants de tout âge mais surtout avant 4 ans (19 cas/47). Elles débutent de façon variable, insidieuse, aiguë voire explosive. Elles évoluent durant des années par poussées plus ou moins espacées de rémission (19 cas/47) ou par poussées sur un fond d'hémolyse chronique (14 cas/47). Elles nécessitent un traitement prolongé : corticothérapie au long cours, splénectomie, immunosuppresseurs et peuvent conduire à une rémission de qualité et de durée variable ressemblant parfois à la guérison (10 cas/47). Mais la mortalité y est encore notable (10 cas/47). Elle ne touche dans notre série que les formes associées à d'autres perturbations

pathologiques. En effet ce n'est qu'au sein des formes chroniques que l'on peut être amené à découvrir les signes d'affection systémiques étendues telles L.E.D., maladie rhumatoïde, immunopathies complexes, etc.

Sur le plan immuno-hématologique, les formes chroniques comportent dans 82 % des cas un test de CD de type IgG ou IgG $\pm$ IgM + C, et dans 18 % des cas un test de CD de type C $\pm$ IgM. Ces derniers correspondent dans la quasi-totalité des cas aux hémolyses associées aux troubles systémiques étendues. La spécificité de groupe érythrocytaire de l'anticorps est dans ces formes fréquemment démontrée en particulier pour les autoanticorps de nature IgG dont la presque totalité possède une spécificité anti rhésus. On ne retrouve, contrairement aux formes de l'adulte, l'élévation pathologique des agglutinines froides que d'une manière exceptionnelle et surtout dans les formes symptomatiques. Il est fréquent d'observer d'une part la variation de la nature de l'autoanticorps au cours de l'évolution, d'autre part, la présence d'auto, allo et hétéroanticorps en dehors de toute stimulation antigénique apparente, ce qui représenterait un facteur supplémentaire témoignant, contrairement aux formes aiguës passagères, d'une perturbation immunologique profonde du terrain sur lequel surviennent ces hémolyses prolongées.

	FORMES AIGUES	FORMES CHRONIQUES
survenue	tous les âges, mais 74 % des cas avant 4 ans (fig. 1)	tous les âges, mais 40 % des cas avant 4 ans (fig. 1)
fréquence	plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte	moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte
début	brutal, fréquemment dans un contexte infectieux	insidieux, progressif, parfois brutal
hématurie	fréquente 14 cas/35	exceptionnelle (2 cas/47)
étiologie	idiopathique ?, étiologie virale probable, à démontrer	idiopathique; maladie de système; exceptionnellement hémopathie maligne contrairement à l'adulte
évolution	rémission totale en moins de trois mois	prolongée des mois ou des années de rechute
réponse au traitement	corticotosensibilité constante	corticotosensibilité inconstante et variable
prognostic	nulle	21 % (10 cas/47) dans notre série touchant exclusivement les formes symptomatiques

Tableau 8 : Comparaison clinique des formes aiguës et chroniques chez l'enfant -

	FORMES AIGUES	FORMES CHRONIQUES
de Coombs direct	de type complément $\pm$ IgM dans 62 % des cas	de type IgG ou mixte dans 83 % des cas
aux enzymes line- Trypsine	- rarement positifs pour les classes C $\pm$ IgM (5 cas/18) - toujours positifs pour les classes IgG ou mixte	toujours positifs
on	positive exclusivement dans les formes à test de Coombs de type IgG (8 cas/11)	souvent positive. (34 cas/44)
ficité de icorps	- exceptionnellement démontrée dans les classes C $\pm$ IgM (2 hémolysines anti-P/ 22 cas) - souvent anti-rhésus dans la classe IgG	souvent anti-rhésus
tion anormale agglutinines les	exceptionnelle	rare (5 cas/44)
, allo, hétéro- corps associés	jamais notés	non exceptionnels
ution	négativation rapide et définitive des signes en moins de trois mois	persistance fréquente des signes dans l'intervalle des poussées

II - DIAGNOSTIC

Les éléments des tableaux cliniques et immuno-hématologiques que nous avons a posteriori étudié au cours de ce travail n'ont pas toujours été d'emblée reconnus, recherchés ou étiquetés par les médecins qui examinaient l'enfant pour la première fois. Ce sont ces hésitations cliniques et les discussions soulevées devant tel ou tel malade qui nous permettent de résumer les problèmes diagnostiques posés par des enfants :

La brutalité de l'anémie survenant chez un jeune enfant sans antécédent hématologique personnel ou familial, son caractère habituellement isolé sans leuconeutropénie, sans hémorragie extériorisée, permettent souvent au clinicien d'orienter le diagnostic et d'exiger l'enquête immuno-hématologique confirmant la nature immunitaire de l'hémolyse. Cependant, dans un certain nombre de cas, les données de la clinique et du laboratoire peuvent être source de difficultés et d'hésitations diagnostiques et parfois nosologiques.

A) STADE CLINIQUE

Avant d'avoir demandé ou reçu l'examen immuno-hématologique, et devant une anémie profonde inexpliquée, l'on peut être amené à discuter :

- 1) une anémie hémorragique : en effet, le saignement peut ne pas être extériorisé comme dans l'hémosidérose pulmonaire, ou n'être évacué qu'avec retard comme dans certaines hémorragies digestives
- 2) une aplasie médullaire pré-leucémique : en effet, lorsqu'on n'a pas pris le soin de demander le décompte des réticulocytes, ou lorsque la maladie commence par une érythroblastopénie, le tableau clinique peut revêtir l'aspect d'une anémie centrale.

- 3) une hémolyse constitutionnelle : telle thalassémie et érythropathies enzymoprives d'autant que l'origine géographique de l'enfant et les importantes anomalies morphologiques des hématies pendant la période aiguë peuvent la suggérer.

Le diagnostic le plus fréquemment évoqué dans nos observations est celui de l'hémolyse par déficit érythrocytaire en G6PD qui partage avec les formes aiguës d'anémie hémolytique acquise l'hémolyse brutale isolée avec hémoglobinurie, et, dans les jours précédents l'hémolyse, l'absorption d'un médicament anti-pyrétique prescrit contre une infection rhino-bronchique et qui figure bien sur la liste des substances dont l'absorption est interdites aux sujets déficitaires en G6PD.

B) DEVANT UN TEST DE COOMBS DIRECT POSITIF ASSOCIE A UNE HEMOLYSE

Les étiologies suivantes peuvent simuler le tableau d'anémie hémolytique "autoimmune" :

1) UNE HEMOLYSE DE NATURE IMMUNOLOGIQUE MAIS NON AUTOIMMUNE

a) par alloanticorps (dans notre expérience anti-D, anti-E, anti-i de nature IgG)

- soit transmis après grossesse hétérospécifique et sensibilisant les GR de l'enfant, responsable d'une forme anémique pure d'incompatibilité foeto-maternelle (OBS. n° 21). Nous en rapprocherons le cas d'un auto-anticorps maternel transmis à l'enfant et détruisant selon un mécanisme identique les GR de ce dernier (OBS. n° 8).
- soit activement produit par le malade et sensibilisant les GR incompatibles étrangers introduits chez lui par transfusion (34).

b) par hétéroanticorps hémolysant, contenu dans certaines substances médicamenteuses telles, dans notre expérience, le sérum anti-lymphocytaire (OBS. n° 12)

c) par anticorps anti-médicament :

En effet, de nombreuses substances antigéniques étrangères à l'organisme peuvent en se fixant sur les GR normaux provoquer la formation d'anticorps anti-substance étrangère. La réaction de cet anticorps avec le complexe hématie-antigène provoque la destruction des hématie- supports. Ce mécanisme a été particulièrement étudié dans les anémies hémolytiques à test de CD positif chez les malades soumis à une pénicillinothérapie intensive.

En utilisant la pénicilline tritiée THEIL et al. (183) ont montré que la liaison pénicilline-GR est stable et ne se dissocie pas aux lavages successifs. SWANSON et al. (180), puis PETZ et FUDENBERG (140) ont montré que les immunoglobulines anti pénicilline principalement des IgG, éluées de la surface des hématies sensibilisées, n'agglutinent que les hématies recouvertes de pénicilline.

2) UNE HEMOLYSE NON IMMUNOLOGIQUE

- a) Crise "hémolytique ou érythroblastopénique" de la sphérocytose héréditaire avec test de Coombs positif. Cette association décrite par plusieurs auteurs (1, 174) peut être parfois évoquée durant la période aiguë. En effet :
- . dans les hémolyses "autoimmunes" la résistance osmotique peut être diminuée et la microsphérocytose assez importante.
 - . dans les sphérocytoses authentiques la notion familiale peut manquer et la crise peut être inaugurale.

Cependant, deux ordres d'arguments permettent de trancher :

- . la pauvreté et la brièveté des signes sérologiques. Le test de Coombs est très faiblement positif et se négative en moins d'une semaine le plus souvent spontanément.
- . à distance de la période aiguë, les stigmates propres de la microsphérocytose héréditaire (fragilité osmotique, hyper autohémolyse à 37°, microsphérocytose sur lame, etc...) permettent de rattacher l'hémolyse à sa cause.

Il est évidemment tentant d'incriminer une infection virale intercurrente à l'origine de crise érythroblastopénique et du test de Coombs positif, mais aucune preuve solide ne permet actuellement d'étayer cette hypothèse.

- b) Hémolyse de la microangiopathie thrombotique. En effet :

- 1) l'atteinte rénale avec hématurie, protéinurie, hyperazotémie, bien qu'exceptionnelle au cours des hémolyses autoimmunes, a été décrite et nous-mêmes l'avons rencontrée à deux reprises chez l'enfant :
(OBS. n° 22,19).
- 2) par ailleurs, l'on a décrit (21, 57, 64) la possibilité du test de Coombs positif au cours des syndromes néphrohémolytiques (6 cas/116 dans le rapport de CAHALANE et al. (21)). Cette positivité ayant pu être rattachée aux altérations de la membrane érythrocytaire secondaires à l'hémolyse mécanique au contact des capillaires thrombosés (15) et

rapprochée de la positivité de ce test au cours des hémolyses survenues chez les malades ayant subi une valvuloplastie mitrale ou aortique.

- 3) enfin, les déformations érythrocytaires observées au cours des microangiopathies thrombotiques peuvent être fugaces et inconstantes, et l'extrême poikilocytose d'une crise hémolytique aiguë peut réaliser une image semblable. Dans ces cas difficiles, trois ordres d'argument permettent de trancher en faveur du diagnostic de la microangiopathie :
- . le caractère faible et passager de la positivité du test de CD qui est de type complément sans autres immunoglobulines détectables à la surface des GR.
 - . les signes éventuels d'une coagulopathie de consommation : thrombopénie, fibrinopénie, baisse du V, du VIII, etc... mais ces signes peuvent manquer au cours d'authentiques microangiopathies histologiquement définies.
 - . enfin, les signes histologiques caractéristiques à la biopsie rénale pratiquée suffisamment près de la période aiguë.

C) DANS CERTAINES CIRCONSTANCES, L'ASSOCIATION D'UN TEST DE COOMBS DIRECT POSITIF A UNE ANÉMIE D'INTENSITÉ VARIABLE CONSTITUE UN PROBLÈME PLUS NOSOLOGIQUE QUE DIAGNOSTIQUE :

1) Au cours des insuffisances médullaires (leucémique, thérapeutique, idiopathique), il n'est pas exceptionnel d'observer une positivité du test de CD. Au cours de l'enquête qui a précédé la sélection de nos malades, nous avons rencontré six observations de ce type que nous avons, sans conviction, exclu du cadre de cette étude. En effet, chez ces malades, si l'origine centrale prédominante de l'anémie est certaine, sa nature immunologique ne peut être éliminée, car certaines données expérimentales tendent à prouver l'identité de son mécanisme avec celui des hémolyses autoimmunes "périphériques" :

- . l'agglutination des érythroblastes même basophiles, par les autoanticorps d'un malade atteint d'anémie hémolytique autoimmune (154)
- . la positivité, lors des crises hémolytiques, du test de CD sur les érythroblastes, démontrée à l'aide d'antiglobulines fluoro marquées (72).

- . destruction visible des érythroblastes en culture in vivo, en présence du sérum des malades atteints d'hémolyse autoimmune (157).

2) La survenue d'un test de CD sans anémie pose souvent des problèmes complexes et mal élucidés. Cette situation peut se rencontrer au cours de très nombreuses affections pathologiques (141). Chez l'enfant, nous l'avons observée dans plusieurs cas de cirrhose par atresie des voies biliaires, hépatite, oreillons, pneumopathie virale et méningite lymphocytaire.

Si au cours de ces affections le test de CD positif apparaît comme un épiphénomène, il n'en représente pas moins, du moins pour un certain nombre d'entre elles, le témoin d'une autosensibilisation érythrocytaire insuffisante pour entraîner une hémolyse, mais néanmoins de même signification que dans les hémolyses "autoimmunes" proprement dites.

C'est par souci de présenter une entité "clinique" homogène que nous avons écarté de la présente étude ces malades non anémiques. Dans le cas contraire, nous aurions été amené à y inclure également des sujets apparemment normaux présentant un test de CD positif.*

D) LE PROBLEME DIAGNOSTIQUE LE PLUS DIFFICILE EST POSE PAR LES ANEMIES HEMOLYTIQUES D'APPARENCE IMMUNOLOGIQUE MAIS AVEC UN TEST DE COOMBS DIRECT NEGATIF.

Au cours de notre enquête, nous avons rencontré deux observations de ce type. Il s'agit d'enfants présentant manifestement une anémie hémolytique apparemment acquise, sans troubles détectables, ni de l'hémoglobine, ni

* . WEINER (192) évalue à 1/ 4000 les sujets normaux à test de CD positif de type IgG
 . DARNBOROUGH (43) a élué des GR d'un donneur normal ccdée un anti- $\bar{c}$ responsable d'un test de CD positif
 . MOLLISON (128) a démontré la survie strictement normale des GR à test de CD positif de type IgG d'un donneur de sang en bonne santé.

des enzymes corpusculaires, dont l'aspect clinique ressemble aux hémolyses autoimmunes, mais qui ne présentent pas de test de CD positif. Tous les auteurs ont rencontré des cas analogues. PIROFSKY rapporte (141) l'observation d'un cas d'hémolyse chronique évidente avec survie isotopique normale des globules rouges du malade transfusés à un receveur normal, mais un raccourcissement notable (3 jours) de 1/2 survie des globules compatibles transfusés au malade. L'efficacité spectaculaire de la corticothérapie et la rechute à l'arrêt de la thérapeutique rapprochaient ce cas des hémolyses autoimmunes, mais durant toute l'évolution aucune positivité n'a pu être trouvée, ni au test de CD, ni au test à la broméline.

S'il est possible qu'un certain nombre des observations de ce groupe relèvent d'anomalies non encore détectables de l'hémoglobine, des enzymes ou de la membrane érythrocytaire il est permis de penser que certains sont de nature effectivement immunologiques, ce qui conduit à incriminer une insuffisance des techniques sérologiques :

1) l'observation ancienne d'EVANS et WEISER (54) plaide en faveur de cette inaptitude matérielle. Ces auteurs ont démontré chez leur malade, que seul une antiglobuline préparée en immunisant le lapin avec le propre sérum du malade, était capable d'agglutiner ses hématies, alors que les autres sérums antiglobulines en étaient incapables.

2) l'on connaît la possibilité de la dissociation entre le test de CD et le test aux enzymes. De nombreux auteurs ont constaté chez certains malades atteints d'AHA, la négativité du test de CD malgré la présence d'un autoanticorps sérique à titre élevé, détectable exclusivement à l'aide de GR traités par enzymes protéolytiques (36, 141). Plus récemment, DYBKJAER et al. (51) ont rapporté chez 19 sujets non anémiques, la présence d'autoanticorps, anti-e, E, $\bar{c}$ et D, agglutinant exclusivement les hématies trypsinées, alors que le test de CD était constamment négatif.

3) dans certains cas d'AHA, comme l'a récemment démontré Mac KENZIE (120) le test à l'antiglobuline est négatif avec les réactifs anti-chaînes lourdes (G, M, A, D) et anti-complément et n'est positif qu'avec les anti-chaînes légères kappa et lambda. Or, ces derniers réactifs ne sont jamais employés en pratique immuno-hématologique courante.

- 4) une faible quantité d'autoanticorps fixée à la surface des GR risque de ne pas être détectable par l'antiglobuline. GILLILAND et al. (66) utilisant une technique très sensible, ont récemment démontré chez les malades ayant une AHA à test de CD constamment négatif, la fixation in vivo des molécules d'autoanticorps IgG évaluées entre 70 à 700 molécules par globule. rouge, et l'éluat concentré de ces globules rouges révélait une spécificité anti-Hr₀.
- 5) la rigueur technique qu'exige le test de CD devrait toujours être présente à l'esprit. En effet, les tests de CD faussement négatifs peuvent être dus :
 - à une mauvaise antiglobuline, inactivée ou infectée
 - à une antiglobuline non polyvalente, incapable de reconnaître toutes les variétés immunochimiques des anticorps
 - à une dilution trop importante ou trop faible de l'antiglobuline
 - à un nettoyage insuffisant de la verrerie
 - à l'élution spontanée de l'anticorps in vitro si le test de CD n'a pas été pratiqué rapidement après le prélèvement sanguin.

En fait, nous pensons que dans les observations étudiées au laboratoire d'Immunopathologie du CDTs de Paris, ces précautions ont été respectées, et que la négativité des tests de CD dans les anémies hémolytiques en apparence immunologiques pourrait, dans un certain nombre de cas, être due au caractère non agglutinant mais hémolysant de l'anticorps responsable.

Il serait ainsi souhaitable que devant toute hémolyse acquise extra-corpusculaire par ailleurs non expliquée, et malgré un test de CD négatif, les examens suivants puissent être de pratique systématique :

- 1) les tests à la broméline et à la trypsine
- 2) l'épreuve d'élution très rapidement après le prélèvement sanguin et si possible la concentration de l'éluat
- 3) l'utilisation d'antiglobulines spéciales et minutieusement contrôlées (anti-IgA, anti-IgD, anti-chaînes légères kappa et lambda)
- 4) enfin, la recherche d'hémolysines :
 - . en présence d'hématies normales et d'hématies traitées par les enzymes
 - . en milieu acide et neutre
 - . à froid, à chaud et successivement aux deux températures, à la recherche d'hémolysine bithermique

DEUXIEME PARTIE

- Commentaires
- Discussion
- Revue de la littérature

Au cours de cette seconde partie, nous essaierons de commenter et de confronter nos résultats avec les données de la littérature, en dégagant les traits essentiels du syndrome d'anémie hémolytique autoimmune (AHA) de l'enfant et en insistant sur les modalités et les problèmes thérapeutiques tels qu'ils nous semblent devoir être considérée en hématologie pédiatrique.

A G E - S E X E -

Les AHAI surviennent à tous les âges, mais leur fréquence chez l'enfant est particulièrement grande dans les quatre première années de la vie (45 cas/82). La distribution des malades en fonction de l'âge dans la présente série, la série de ZUELZER et celle de CARAPPELLA DE LUCA confirme ce fait (fig.7). En comparant les diagrammes de l'incidence selon l'âge dans notre série et dans les grandes séries de la littérature, on constate (fig. 8) l'évidence de deux pics de distribution préférentielle aux deux extrémités de la vie. Les observations d'AHAI chez le jeune nourrisson ne sont pas exceptionnelles, la maladie ayant même pu être constatée à l'âge de 10 jours (92). La production d'autoanticorps hémolysant à des âges aussi précoces est d'importance théorique compte tenu de l'immaturité habituelle à cet âge du système de production des immunoglobulines.

- Nous avons noté une prédominance masculine nette chez les enfants (52 garçons, 30 filles) la différence est encore plus frappante dans les formes aiguës (26 garçons, 9 filles). Cette discrimination selon le sexe n'est retrouvée ni par ZUELZER chez l'enfant (13 garçons, 15 filles), ni dans les grandes séries classiques comportant enfants et adultes. Ceci pourrait être dû à la prédominance féminine de la maladie chez l'adulte pouvant effacer, dans un calcul global, la prédominance masculine chez l'enfant (ALGOOD et al. (2) 60%, DAUSSET et al. (44) 61 %, DACIE (36) 58 %, HOMBERG et al. (88) 59 %, PIROFSKY (141) 50 %).

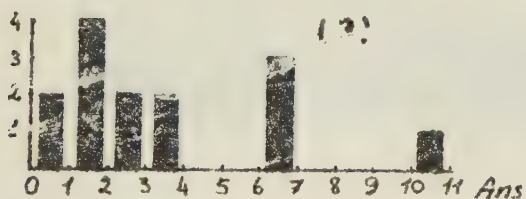
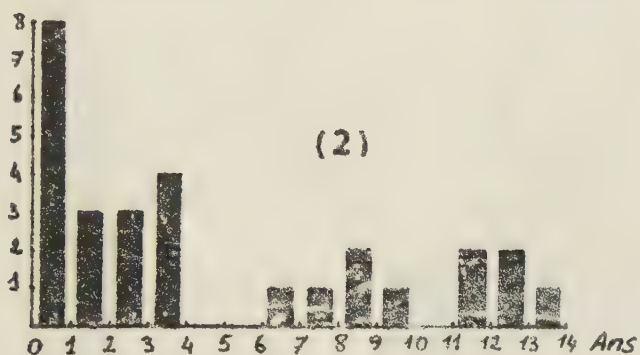
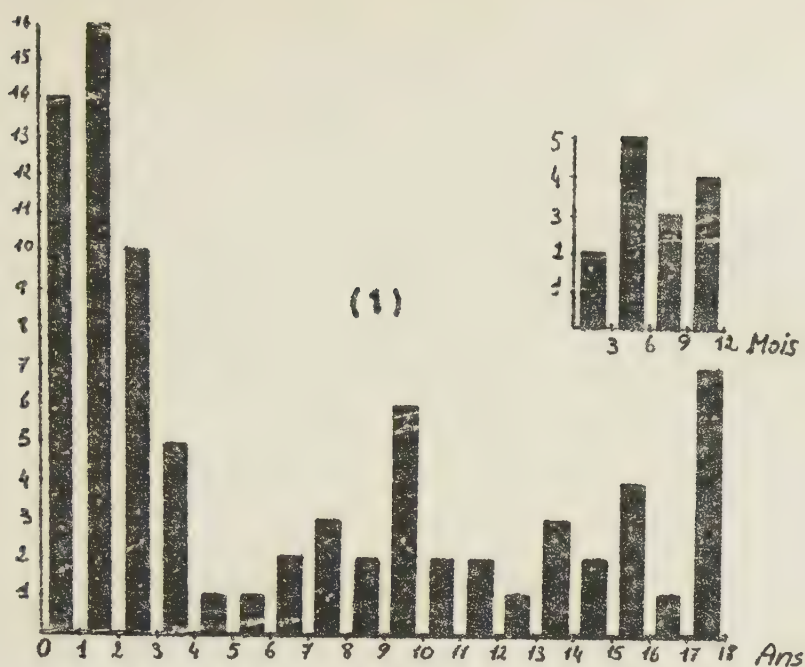


Fig.7.- Répartition des malades, selon l'âge, dans les séries pédiatriques (1) la nôtre ; (2) Zuelzer et al. (202) ; (3) Carapella de Luca et al. (22)

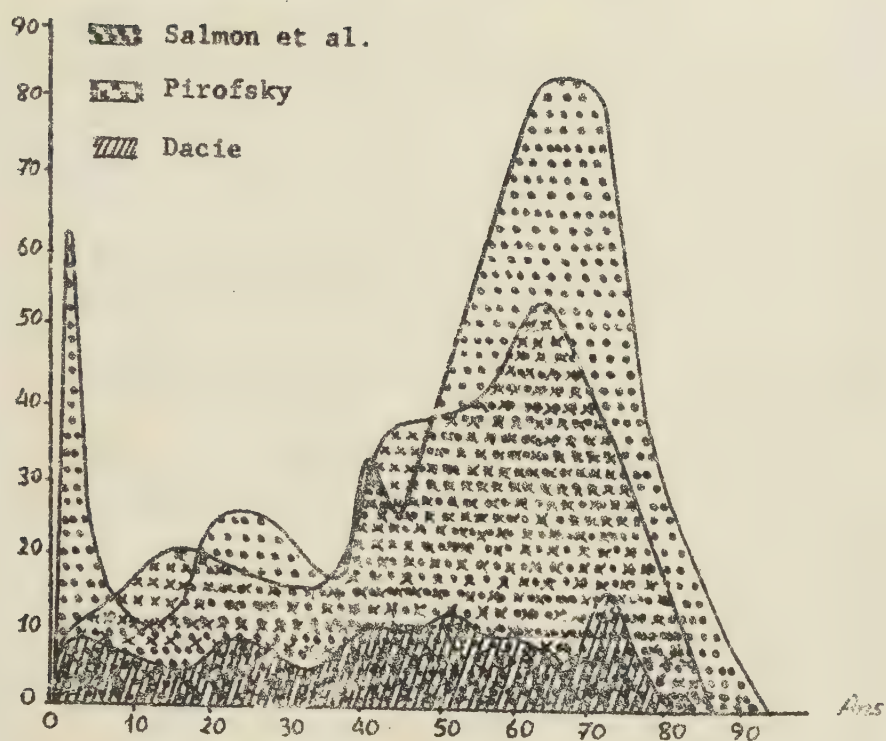


Fig.8 : Répartition des malades en fonction de l'âge dans trois grandes séries de la littérature : Dacie (36), Pirofsky (141), Salmon et al.(162); 9% des malades de cette dernière série ne présentent que des signes d'auto-sensibilisation érythrocytaire en l'absence de toute anémie hémolytique.

- La prédisposition génétique, bien que rarement documentée en clinique humaine, n'est pas négligeable (56). Le tableau 10 indique les observations publiées de l'incidence familiale d'AHAI avec ou sans autres affections de la série autoimmune :

KISSMEYER, NIELSEN et al. 1952 (105).....	mère et fille
VAJDA et al. 1960 (185).....	mère et fils
HENNEMANN et al. 1964 (79).....	deux soeurs
FIALKOW et al. 1964 (55).....	mère et fils
DOBBS 1965 (49).....	deux frères et une soeur
CORDOVA et al. 1966 (31).....	mère et fille
SHAPIRO 1967 (173).....	cinq frères et soeurs
PIROFSKY 1968 (142).....	deux soeurs et un frère
SEIP et al. 1969 (171).....	deux soeurs
POLLOCK et al. 1970 (145).....	frère, soeur et leur tante paternelle
JENSEN et al. 1971 (97).....	cinq membres de la fratrie
Notre série 1971.....	1) mère et fils 2) deux soeurs jumelles

Tableau 10 : Observations publiées de cas familiaux d'AHAI -

Dans la série étudiée ici, nous n'avons trouvé que deux observations de cas familiaux d'AHA :

La première concerne un garçon atteint d'une forme chronique à test de CD de type mixte IgG + IgM + C, associée à une thrombopénie. Sa mère présentait un test de CD de type IgM + C, avec, dans son sérum, un titre très élevé d'agglutinines froides (512), et une hémolysine acide, tels qu'ils s'observent au cours de la maladie classique des agglutinines froides.

La seconde est celle de deux soeurs jumelles, probablement monozygotes, présentant, toutes deux, une hémolyse chronique à test de CD de type mixte IgG + C.

Une étude prospective aurait été souhaitable pour déterminer la fréquence réelle, probablement plus élevée, des anomalies sérologiques de la série autoimmune dans la famille de nos malades.

SUR LES PLANS CLINIQUE ET EVOLUTIF : (Tableau 8, page 49)

il convient de distinguer deux formes :

A - LES FORMES AIGUES (35 cas/82)

Elles surviennent avec une prédilection frappante chez les enfants de moins de 4 ans (26 cas/35). Le début s'insère fréquemment dans un contexte infectieux plus ou moins évident. L'hémolyse survient de façon rapide, voire brutale avec dans un tiers des cas (14 cas/35) hémoglobinurie, chez un enfant jusque là bien portant. L'évolution se fait, sous corticothérapie, vers la guérison complète en moins de TROIS mois; le contexte infectieux présent dans 2/3 des cas (23 cas/35) suggère une relation étiologique entre l'infection et l'hémolyse.

Cliniquement, ces formes correspondent très probablement à la classique anémie dite de Lederer-Brill dont les observations ne contenaient, rappelons-le, aucun document immunologique.

ZUELZER et al. (202) ont rapporté les observations de 7 enfants de moins de 4 ans entrant dans cette catégorie. A l'exception d'un enfant qui avait fait une méningite streptococcique, tous avaient un passé vierge. Le taux des immunoglobulines déterminé, pendant et après la période aiguë

ne montrait, chez ces enfants, aucune anomalie. Un seul cas de ce groupe présentait trois semaines après le début de l'hémolyse un anticorps sérique anti-cytomégalo virus. L'enquête virale était négative chez les autres.

B - LES FORMES PROLONGEES OU CHRONIQUES (47 cas/82)

Elles surviennent à tous les âges, mais plus fréquemment avant 4 ans (19 cas/47). L'hémolyse s'installe quelques fois de façon rapide (12 cas/47), mais plus souvent de façon progressive et insidieuse. Elles évoluent pendant des mois ou des années par poussées d'intensité variable sur un fond d'anémie chronique plus ou moins marquée. Dans environ 50 % des cas (22 cas/47), l'hémolyse constitue pendant la durée de l'observation le seul trouble décelable. Chez l'autre moitié (25 cas/47), elle est révélatrice ou symptomatique d'une affection sous-jacente plus ou moins caractérisée et dont elle partage très probablement l'étiologie. Sous l'effet de corticoïdes, de la splénectomie, des immunosuppresseurs, diversement associés, l'évolution peut revêtir plusieurs aspects :

- a) Rémission durable de l'hémolyse (10 cas/47 dans notre série) avec négativation du test de CD et du test aux enzymes (OBS. n°16,20)
- b) Hémolyse intermittente (14 cas/47 dans notre série) avec poussées sur un fond d'anémie chronique plus ou moins améliorée par le traitement (OBS. n°7, 23).
- c) Hémolyse à rechute (13 cas/47 dans notre série) où l'enfant est en rémission clinique et souvent sérologique apparente dans l'intervalle des poussées (OBS. n°2, 4, 13).
- d) enfin, évolution mortelle (10 cas/47 dans notre série) par complications intercurrentes liées à la maladie sous-jacente (OBS. n° 9, 14) Il est remarquable de constater (tableau 7, page 46) que dans la série rapportée ici, sauf peut-être une seule exception, les cas mortels n'étaient jamais des formes pures de l'hémolyse auto-immune (OBS. n° 9, 11, 14).

ZUELZER et al. (202) font état de 21 observations rentrant dans le cadre des formes chroniques. Ils ont divisé ces malades en deux sous-groupes en fonction du mode de début aigu ou insidieux, et de la gravité de l'évolution résolutive, invalidante ou mortelle. Le taux des immunoglobulines et en particulier de l'IgA était fréquemment abaissé pendant et après les épisodes hémolytiques et des anomalies chromosomiques étaient démontrées chez 4 malades sur 16.

Le virus des inclusions cytomégaliqes mis en évidence chez 10 parmi les 17 malades explorés a été incriminé dans la genèse de l'hémolyse chez ces enfants considérés comme immuno déficients et dont les antécédents pathologiques étaient chargés (voir page 71).

C - LES COMPLICATIONS EVOLUTIVES PROPRES AU SYNDROME HEMOLYTIQUE SONT RARES :

1) les épisodes d'hypoplasie médullaire s'observent quelquefois au cours de l'évolution. Qu'ils soient contemporains d'une hémolyse aiguë inaugurale (17 cas/82) ou intermittente au cours de l'évolution d'une forme chronique (5 cas/82) ils s'individualisent par une profonde poussée d'anémie arégénérative avec érythroblastopénie médullaire ou un blocage de maturation à un stade précoce de l'érythropoïèse. La lignée blanche est parfois atteinte de façon associée avec hypoplasie granuleuse médullaire et leuco neutropénie périphérique, mais la thrombopénie est exceptionnellement enregistrée.

Bien que le mécanisme de ces crises médullaires communes d'ailleurs à la plupart des hémolyses chroniques, ne soit pas encore démontré de façon convaincante, quelques observations résumées à la page 54 permettent de supposer que dans certains cas, elles pourraient être liées à la destruction intra médullaire de cellules hématopoïétiques sous l'action d'anticorps circulants, d'origine virale ou X, au même titre que les cellules sanguines périphériques.

Nous n'avons jamais rencontré de mégalo blastose médullaire témoin de la carence folique incriminée dans la genèse de certains épisodes érythroblastopéniques (6).

2) l'atteinte rénale ne complique qu'exceptionnellement l'évolution d'une anémie hémolytique autoimmune.

- la tubulonéphrite anurique n'a jamais été observée dans notre série, ni dans celles de la littérature.

- l'atteinte glomérulaire bien qu'exceptionnelle peut s'observer dans deux circonstances différentes :

- a) contemporaine de l'épisode aigu. Il s'agit d'une insuffisance rénale discrète avec hématurie, oligurie, hyperazotémie évoluant très rapidement vers la guérison. Nous en avons observé deux cas (OBS. n° 19 et 22). La signification de l'atteinte rénale et les limites nosologiques du syndrome ainsi réalisé avec le syndrome néphrohémolytique de l'enfant sont dans l'état actuel de notre documentation impossibles à préciser (voir chapitre diagnostic).

- b) au cours de l'évolution d'une forme chronique. Elle est alors toujours témoin, non pas tant de la répercussion de l'hémolyse sur le fonctionnement rénal que de la maladie sous-jacente. Dans notre série, nous l'avons observée exclusivement dans deux cas de maladie lupique.

Les très rares exemples de l'association insuffisance rénale et anémie hémolytique acquise rapportés dans la littérature (146) ne concernent jamais les hémolyses autoimmunes pures. En effet, les deux malades de LAWSON et al. (109) atteintes d'une hémolyse à agglutinines froides présentaient toutes deux une pneumonie et l'une des deux avait déjà été opérée pour une lithiase rénale; le rapport de CASTLEMAN (24) concerne un malade atteint d'une leucémie lymphoïde chronique et celui de RECENT et al. (147) un cas de myélome. L'observation de BULL et al. (18) est vague quant à l'étiologie de l'insuffisance rénale et comme dans l'observation de O'DWYER (135) et celle de Mac GIBBON et al. (118), l'hypothèse d'une hémolyse à induction médicamenteuse peut être envisagée. Quant au malade de PRAGER et al. (146) certaines de ses crises hémolytiques étaient contemporaines d'une prise médicamenteuse. Il était hypertendu et diabétique et la biopsie rénale n'a pu être faite chez lui. Aussi peut-on considérer que l'insuffisance rénale n'est que très exceptionnellement la complication d'une hémolyse autoimmune pure chez un sujet dont les reins sont par ailleurs normaux.

3) Les complications cholélithiasiques secondaires à l'hémolyse n'ont jamais été observées dans les cas rapportés par la littérature. Nous en avons rencontré un cas chez l'enfant (OBS. n° 20). C'est dire le caractère très exceptionnel de ces complications comparées à celles des hémolyses constitutionnelles de type sphérocytose héréditaire.

D - LES COMPLICATIONS LES PLUS FREQUENTES SONT EN FAIT LIEES A LA THERAPEUTIQUE

- . Les risques de l'hépatite transfusionnelle qui ne sont pas négligeables malgré la mise à l'écart actuelle des donneurs porteurs de l'antigène Australia.
- . l'hypercorticisme, et en particulier, décalcification, myopathie cortisonique et retard de la croissance.
- . gravité accrue de maladie infectieuse intercurrente (la rougeole ou la varicelle nécrosante et hémorragique par exemple) chez un enfant soumis à un traitement immunosuppresseur prolongé.
- . enfin, les accidents infectieux post-splénectomiques en particulier, chez le jeune enfant et chez les malades suspects de déficit immunitaire qui malgré ce risque prévisible et considérable subissent la splénectomie.

ASPECTS IMMUNO-HEMATOLOGIQUES (Tableaux 2, 4, 9 pages 26,35 et 50)

L'étude immuno-hématologique des observations pédiatriques d'AHAI parues dans la littérature est rarement complète. Les antiglobulines monospécifiques n'ont été utilisées qu'exceptionnellement et de ce fait aucune comparaison évolutive ou pronostique n'a été possible entre les diverses classes d'anticorps sensibilisants. Aucune des séries de la littérature mentionnées à la page 10 ne fait état de la recherche appropriée de la spécificité de l'anticorps, si bien que les données immuno-hématologiques démonstratives ne proviennent que de quelques observations isolées.

La série de 82 observations que nous avons étudiée ici nous permet de dégager les conclusions suivantes :

a) Test de CD, test aux enzymes et la spécificité de l'autoanticorps :

Dans la majorité des formes chroniques (38 cas/47) le test de CD est de type IgG ou mixte $\text{IgG} \pm \text{IgM} + \text{C}$, et dans la majorité des formes aiguës (22 cas/35) le test de CD est de type $\text{C} + \text{IgM}$. La détermination de la variété du test de CD a donc chez l'enfant une certaine valeur d'orientation pronostique.

Dans les formes comportant un autoanticorps de type IgG, l'anticorps possède comme chez l'adulte dans la majorité des cas, une spécificité anti-rhésus (28 cas/34)* et les tests aux enzymes sont pratiquement toujours positifs.

Dans l'observation de ROBBINS et al. (15) une spécificité anti-LW a été détectée dans le sérum d'un enfant atteint d'hypogammaglobulinémie liée au sexe associé à une AHA à test de CD de type mixte.

Dans les formes à test de CD de type $\text{C} \pm \text{IgM}$, la spécificité anti-I ou i habituelle chez l'adulte n'a pu être démontrée que rarement chez l'enfant, et le test aux enzymes sont rarement positifs.

L'absence d'anticorps éluable dans les formes à test de CD de type $\text{C} \pm \text{IgM}$ et la survenue de la crise hémolytique dans un contexte infectieux pourraient être en faveur de l'hypothèse de l'adsorption in vivo à la surface de l'hématie d'un complexe immun par exemple virus-antivirus qui s'en détacherait très facilement au cours des manipulations préalables à l'élution, ou qui, même élués, ne montrent aucune réactivité in vitro, vis à vis des GR humains.

*chiffre qui aurait été certainement supérieur si dans la détermination de la spécificité des éluats, les hématies en délétion dans le système Rh avaient plus fréquemment été employées.

b) Agglutinines froides :

L'augmentation pathologique des agglutinines froides n'est pas exceptionnelle au cours des formes aiguës, en particulier celles secondaires aux infections respiratoires. Elle est par contre très rare au cours des formes chroniques d'AHA de l'enfant. Nous l'avons observée dans trois cas titrant successivement 128, 256 et 512. Il s'agissait exclusivement des formes à test de CD de type C⁺ IgM d'évolution chronique et deux fois sur trois symptomatiques d'une affection sous-jacente (voir page 36). A part ces trois observations, nous avons trouvé dans la littérature deux autres cas d'hémolyse chronique auto-immune idiopathique avec augmentation des agglutinines froides : le cas rapporté par BONHAM CARTER et al. (11) peu détaillé sur le plan immuno-hématologique concerne un garçon de 5 ans présentant un titre élevé de cryohéماغglutinines à amplitude thermique élevée. L'observation de SEIP, HARBOE et CYVIN (171) rapporte le cas de deux soeurs atteintes toutes deux d'hémolyse autoimmune, l'une avec autoanticorps "chaud" et l'autre avec agglutinines froides titrant 256 à 4°C, hémolysine active à 37°C et un test de CD de type complément.

c) Hémolysines :

La recherche d'hémolysines n'a été positive dans nos observations que chez cinq malades. Dans deux cas, il s'agissait d'une hémolysine bithermique à spécificité anti-P. L'insuccès fréquent dans la mise en évidence des hémolysines pourrait en partie s'expliquer par les conditions matérielles et techniques de la recherche et surtout par le retard de l'examen par rapport au prélèvement.

Dans plusieurs observations de la littérature, la démonstration d'une hémolysine active à 37°C a été possible. Celle de DAVID et al. (46) semble être la première observation publiée de l'hémolysine chez l'enfant. Il s'agissait d'un enfant de 4 mois 1/2 présentant une anémie hémolytique aiguë avec hémolysine active à 37°C sensibilisée par l'acidification du milieu. DAUSSET et al. (45) ont rapporté trois cas d'anémie hémolytique aiguë chez l'enfant avec hémolysine chaude active en milieu acide avec pouvoir anti-complémentaire du sérum et chute du taux du complément. La mise en évidence in vitro de l'hémolysine n'était pas possible, en raison du pouvoir anti-complémentaire du sérum, qu'après remplacement de ce dernier par du sérum normal.

La démonstration de l'hémolysine bithermique de DONATH et LANDSTEINER a été rapportée chez l'enfant dans une vingtaine d'observations de la littérature (28, 36, 63, 101, 115, 131, 168, 181, 199). L'étiologie syphilitique n'a été retrouvée et démontrée de façon rigoureuse qu'exceptionnellement chez ces enfants. Dans certains cas, une fausse positivité passagère de la réaction de B.W. a été observée et a été rattachée à la présence même de l'hémolysine par des expériences d'absorption-élution (19). Dans d'autres cas, ces "hémoglobinuries paroxystiques aiguës transitoires" ont été observées après les infections virales, la rougeole, la variole, la mononucléose infectieuse et les oreillons (19, 28, 199).

La modification au cours de l'évolution de la nature immunochimique des auto-anticorps et la présence statistiquement significative de divers auto-, allo- et hétéroanticorps, constatée exclusivement dans une certaine proportion des formes chroniques constituent un argument remarquable en faveur de l'hypothèse de l'instabilité et de l'hyperréactivité des cellules productrices d'anticorps : SALMON et al. (16) dans un travail portant sur 91 cas d'AHA comportant une dizaine d'enfants de la présente série, ont observé que 30 % des malades avaient dans leur sérum un ou plusieurs anticorps "naturels" dirigés contre les antigènes de groupes érythrocytaires privés ou rares alors que la fréquence de ces anticorps dans la population témoin n'était pas supérieure à 2 %. BLAJCHMAN (10) a constaté la présence d'autoanticorps anti noyau chez 15 % et d'autoanticorps anti mitochondries chez 5 % des 60 malades atteints d'AHA à autoanticorps chaud. Chez ces malades, l'incidence des autoanticorps spécifiques d'organes était normale.

ETIOLOGIE - ASSOCIATIONS PATHOLOGIQUES

La pathogénie des AHA est encore incertaine et bien que l'accumulation de multiples documents cliniques et expérimentaux étayant telle ou telle hypothèse étiologique ait ouvert aux chercheurs fundamentalistes et cliniciens de nombreux champs d'investigation, elle n'a fait jusqu'à maintenant que démontrer la complexité et l'hétérogénéité des mécanismes présidant à la genèse de ces états immuno-hémolytiques.

Nous ne pouvons discuter ici ni les mécanismes de l'autoimmunisation, ni les détails et la signification de nombreuses circonstances cliniques où une anémie hémolytique à test de CD positif survient de façon associée aux affections des plus variables^{*}. Trois groupes d'affections, de par leur incidence élevée en pathologie pédiatrique, méritent ici un développement particulier : les infections, la maladie lupique et les syndromes complexes de déficit immunitaire.

A - INFECTIONS -

L'étiologie infectieuse occupe sans doute une place importante dans les anémies hémolytiques autoimmunes de l'enfant. De nombreuses observations cliniques ont depuis longtemps mis l'accent sur la succession ou la coïncidence chronologique des infections et les états immuno-hémolytiques. La survenue de telles hémolyses a en effet été rapportée au cours des infections à germes Gram négatif ou positif, les pneumopathies virales, la mononucléose infectieuse, la grippe, l'infection à virus coxsackie, l'hépatite, la maladie des inclusions cytomégalytiques, l'herpès, l'encéphalite virale, la varicelle et la rougeole. On connaît également le déclenchement, la rechute ou l'exacerbation des hémolyses autoimmunes après certaines vaccinations, par exemple anti variolique et anti poliomyélitique (40, 106).

Nous avons observé dans la série étudiée ici, diverses situations comportant cette association :

- l'exagération ou la rechute d'une hémolyse chronique autoimmune connue à la suite d'une infection virale apparemment banale (3 cas), ou à la suite d'une vaccination anti variolique (1 cas).
- le déclenchement d'une hémolyse aiguë coïncidant avec ou suivant de quelques jours, une infection respiratoire haute non spécifique (17 cas/35) ou plus rarement une infection virale individualisée (5 cas/35).

Il est important de remarquer que d'une part, la majorité (70 %) de ces malades présente un test de CD de type C $\pm$ IgM et que d'autre part, l'épreuve de l'élution est négative chez 92 % d'entre eux. Il est donc impossible de dire si l'anticorps détecté par le test de CD révèle un véritable autoanticorps à spécificité anti érythrocytaire ou s'il est étranger au GR et n'est dirigé

^{*}Dans ces domaines, le lecteur pourrait consulter les livres de référence de DACIE (36), de PIROFSKY (141) et les communications parues dans les Proceedings of the New York Academy of Science en 1965, ainsi que les deux articles récents de VOISIN (188) et de SEILGMANN et al. (172).

que contre une particule (virus ou produit bactérien par exemple) fixé à ce dernier de façon non spécifique.

ZUELZER et al. (202, 203) à la lumière de l'étude de 28 observations d'anémie hémolytique autoimmune de l'enfant de moins de 14 ans, évoquent cette seconde possibilité pathogénique. Ils incriminent à la base une vulnérabilité immunologique soit par immaturité physiologique au cours de la première année de la vie, soit de façon acquise et pathologique. L'hémolyse qu'elle soit aiguë, intermittente ou chronique serait secondaire à l'activité et à la prolifération au sein du système Réticulo histiocytaire du cytomégalo virus ou d'autres virus latents se développant à l'occasion d'une rupture d'équilibre hôte-virus chez ces enfants immunologiquement vulnérables. Ils ont en effet observé un nombre assez élevé de cas d'anomalies quantitatives des immunoglobulines, en particulier déficit en IgA, pendant et après la période hémolytique chez les enfants atteints de formes intermittentes ou chroniques. Surtout, ils ont détecté, chez 11 des 17 enfants explorés, la présence du cytomégalo virus directement dans les urines, le sang, la moelle, les ganglions ou indirectement par les anticorps sériques fluorescents et par les lésions histologiques caractéristiques. Ils considèrent que la présence de virus dans le tissu lymphocytaire en contact permanent avec le sang est un argument en faveur du rôle pathogène direct du virus dans l'hémolyse. Ce postulat repose sur la constatation dans quelques cas privilégiés d'un parallélisme frappant entre les poussées d'adénopathies diffuse témoins d'une prolifération virale active et les poussées hémolytiques.

Bien qu'ils ne prétendent pas expliquer le mécanisme intime de l'hémolyse, ZUELZER et al., considèrent que la production d'anticorps peut contribuer à l'hémolyse mais n'en est guère le principal responsable puisque certains enfants hémolysent plusieurs semaines avant d'avoir un test de CD positif, et qu'un test de CD positif peut persister des années sans aucune manifestation hémolytique (68).

Cette conception qui repose sur une documentation virologique assez privilégiée nous semble effectivement rendre compte de certaines formes en particulier aiguës d'hémolyse "autoimmune" de l'enfant et surtout du nourrisson où seul le complément est détectable à la surface des GR, et où l'âge très jeune de l'enfant permet de supposer une immaturité immunologique.

Mais elle nous paraît loin d'être universellement applicable à toutes les formes d'hémolyses autoimmunes de l'enfant. En effet :

- toutes les formes chroniques idiopathiques survenant sans aucun signe clinique ou paraclinique détectables d'infection, présentent pour la majorité un autoanticorps authentique avec spécificité de groupe précise et dont le rôle hémolytique est à maintes reprises démontré par les études radioisotopiques (94, 95, 96, 159)
- de même, il est troublant de constater d'une part la rareté des accidents immuno-hémolytiques contrairement à la fréquence extrême et la bénignité habituelle des infections qualifiées de "banales" ou "saisonnières" de l'enfance, d'autre part, l'observation assez fréquente des reprises du processus infectieux sans déclenchement de l'hémolyse au décours d'une hémolyse chronologiquement post-virale.

L'hétérogénéité des mécanismes étiologiques paraît donc **indiscutable** et le rôle exact des agents infectieux dans les anémies hémolytiques auto-immunes de l'enfant demande encore à être précisé par une documentation plus large.

B- MALADIE LUPIQUE

L'association d'un syndrome hémolytique à test de CD positif avec la maladie lupique est largement documentée dans la littérature (77, 98, 187, 191). L'appréciation de la fréquence de cette association est difficile. En effet :

a) l'évaluation de l'incidence de l'hémolyse immunologique au cours des lupus rencontre deux difficultés :

- . l'anémie modérée est un signe pratiquement constant du L.E.D., mais d'autres mécanismes que la sensibilisation autoimmune peuvent y contribuer : perturbation de l'érythropoïèse, hémorragie par thrombopénie, infection et insuffisance rénale.
- . la dissociation entre la positivité du test de CD et l'existence d'une hémolyse. En effet; l'incidence d'un test de CD positif au cours des L.E.D. est de 17, 6 % pour HARVAY et al. (77) et de 43 % pour WASSERMAN et al. (191) alors que la fréquence de l'hémolyse est de

2, 2 % pour HARVEY et al., de 8, 3 % pour WASSERMAN et al. et approximativement de 40 % pour VIDEBAECK (187).

b) l'incidence du lupus dans les hémolyses autoimmunes est également difficile à préciser en raison des critères diagnostiques plus ou moins exigeants selon les auteurs : elle est de 1, 6 % pour DAUSSET et COLOMBANI (44), de 6 % pour DACIE (36), de 4,7 % pour HOWDRA et al. (88), de 6, 8 % pour PIROFSKY (141), de 7, 3 % pour EVANS et WEISER (54) et de 24, 4 % pour VIDEBAECK (187). Dans notre série, elle est de 10 % touchant exclusivement les filles. Le diagnostic du L.E.D. a été, dans la présente série, retenu comme ferme ou très probable sur trois ordres de signes :

- 1) l'association plus ou moins complète des signes cliniques généraux, cutanés, articulaires et viscéraux, avec une hypergammaglobulinémie, une leucothrombopénie et une augmentation de la vitesse de sédimentation.
- 2) présence d'anticorps anti noyaux à un titre supérieur au 100e par immunofluorescence.
- 3) présence éventuelle de cellules L.E. et d'anticorps anti-ADN.

- L'aspect clinique de l'hémolyse lorsqu'elle est associée au lupus ne semble pas différent des hémolyses autoimmunes chroniques idiopathiques. Le degré de l'hémolyse varie depuis l'anémie infra clinique jusqu'à l'anémie sévère, avec hémoglobinurie. Elle peut précéder les signes suggestifs du lupus durant des mois ou des années ou les suivre avec la même variabilité. Le pronostic du L.E.D. associé à l'anémie hémolytique n'apparaît pas plus sombre que celui des autres L.E.D. apparemment isolés. Par contre, il est possible que la découverte d'un L.E.D. au cours d'une anémie hémolytique apparemment idiopathique puisse être considérée comme facteur de gravité du fait essentiellement de la thrombopénie et des complications viscérales en particulier rénales et infectieuses inhérentes à la maladie lupique.

- Sur le plan étiologique, de multiples arguments permettent de penser que l'hémolyse et la maladie lupique sont les manifestations du même désordre autoimmun étendu. Nous ne ferons que citer parmi ces arguments d'une part l'observation courante en clinique humaine de l'existence chez le même malade d'hypergammaglobulinémie, de baisse de taux du complément, de leucothrombopénie, des facteurs L.E., d'anticorps anti noyaux et anti-ADN avec une hémolyse.

lyse autoimmune, d'autre part la constatation chez la souris NZB, le modèle expérimental privilégié de la pathologie autoimmune, d'hypergammaglobulinémie de cellules L.E., de facteurs anti nucléoprotéines associés à l'hémolyse à autoanticorps.

C - DEFICIT IMMUNITAIRE

Les cas d'association d'une anémie hémolytique à autoanticorps avec d'autres troubles immunitaires tels déficit en immunoglobuline (Ig) et "lymphocytopathies" diverses constituent un carrefour pathogénique d'intérêt fondamental et la pathologie pédiatrique en offre de nombreux exemples.

1) Bien que l'association chez le même malade d'une anémie hémolytique à autoanticorps avec un syndrome de déficit en anticorps soit apparemment paradoxal, elle est cependant connue à travers la littérature.

a) les déficits quantitatifs en Ig sont fréquents au cours des hémolyses autoimmunes. BLAJCHMAN et al. (9) ont remarqué que 50 % des leur 88 malades explorés étaient de façon significative déficitaires en une ou plusieurs Ig en particulier IgA. De même ZUELZER et al. (203) ont constaté que la majorité des 18 enfants qu'ils ont examinés présentait des anomalies quantitatives variables des trois Ig, en particulier de l'IgA.

b) des anémies hémolytiques autoimmunes ont été observées dans certains cas de déficit diffus (11, 61, 184) ou dissocié (80, 82, 177) en Ig. ROBBINS et al. (151) ont rapporté le cas d'un garçon de 6 ans présentant une hypogammaglobulinémie liée au sexe, et une anémie hémolytique à autoanticorps de type IgG à spécificité anti-LW. STRAUB et al. (178) ont observé un autre cas d'agammaglobulinémie probablement liée au sexe associée à une anémie hémolytique autoimmune.

2) Les cas de l'association d'hémolyse autoimmune avec les affections du système lymphoïde sont également décrits :

- il est classiquement connu que la plupart des lymphoréticulopathies malignes peuvent s'accompagner d'un test de CD positif avec ou sans hémolyse.

- KELLUM et al. (103) ont observé un test de CD positif avec amylose chez le lapin rendu lymphopénique par thymectomie, appendicectomie et irradiation .

3) De multiples observations complexes enfin associent némie hémolytique à autoanticorps, déficit en Ig ou dysimmunoglobulinémie, et "lymphocytopathies" diverses :

- on sait le caractère fréquent de l'association hémolyse autoimmune-hypogammaglobulinémie, leucémie lymphoïde chronique (36, 61, 141, 143).
- SCHALLER et al. (165) décrivent le cas d'un enfant de trois mois présentant à la fois une hypoplasie lymphoïde sévère familiale, une dysplasie thymique, une plasmocytose, une hypergammaglobulinémie avec distribution anormale des IgG contrastant avec un grand déficit de l'immunité humorale, une anémie hémolytique autoimmune et une glomérulonéphrite, le tout aboutissant à la mort à l'âge de 6 mois dans un tableau de pneumonie. Les lymphocytes périphériques de cet enfant, bien que quantitativement normaux ne se transformaient pas en présence de la phytohémagglutinine.
- BRETON et al. (16) rapportent l'observation d'un nourrisson de quelques mois présentant une lymphocytophtisie, une dysgammaglobulinémie et une hémolyse à test de CD positif
- GOLDMAN et al. (69) rapportent le cas d'un enfant de 21 mois présentant une lymphocytophtisie avec dysgammaglobulinémie, anémie hémolytique autoimmune, réactions allergiques sévères et enfin lymphosarcome généralisé aboutissant à la mort à l'âge de 29 mois.
- FUDENBERG et SOLOMON (61) décrivent l'association d'une "agammaglobulinémie acquise" avec hémolyse autoimmune chez deux malades dont un présentait à l'autopsie un lymphosarcome splénique.
- SAGE et al. (158) rapportent l'association d'un syndrome de Sjogren, une hémolyse autoimmune et de multiples autres autoanticorps, une hypogammaglobulinémie et une infiltration lymphoïde médullaire.
- la remarquable observation de SHAPIRO (173) concerne une fille de 3 mois présentant une aplasie lymphoïde centrale généralisée malgré une lymphocytose périphérique normale, une anémie hémolytique à autoanticorps

anti-D, une dysgammaglobulinémie et, cliniquement, des ulcérations cutanées, hépatosplénomégalie, vomissements et diarrhée incoercibles, état fébrile et cachectique évoquant la maladie allogénique.

Quatre membres de la fratrie de l'enfant étaient morts en bas âge dans un tableau identique.

- enfin, l'on sait la fréquence de l'association entre thymome, hypogammaglobulinémie et anémie ou autres affections à autoanticorps (129) ainsi que la constance de l'anémie hémolytique à autoanticorps chez la souris NZB et sa réceptivité particulière aux lymphopathies malignes si elle réussit à survivre (20, 87)

Il est difficile d'interpréter ces associations complexes auxquelles leur fréquence confère une signification certaine. Nous ne pouvons discuter ici toutes les hypothèses pathogéniques élaborées en fonction de chaque malade ou groupe de malades étudié. Nous nous limiterons à évoquer, tout en sachant son caractère non universel, une des conceptions qui paraît pouvoir s'appliquer à un assez grand nombre d'observations cliniques et expérimentales. Parmi les partisans de cette hypothèse, nous citerons BILLINGHAM (8), OLINER, SCHWARTZ et DAMESHEK (136), GOOD (70), FUDENBERG (61), BURNET (20), PIROFSKY (141), SCHAPIRO (173), STASTNY (175). Cette conception incrimine un défaut primitif, de nature encore inconnue, de l'appareil immunitaire de l'individu (aplasie lymphoïde par ex.), favorisé par une certaine prédisposition génétique. Ce déficit immunitaire primitif entraverait les mécanismes normaux de défense de l'organisme qui consistent en la destruction de clones cellulaires immunocompétents "étrangers" (normalement produits in vivo par mutation somatique d'origine intrinsèque ou extrinsèque, virale par exemple). La survie et la multiplication de telles cellules immunocompétentes, devenues étrangères à l'organisme, conduiraient selon les cas à une prolifération maligne, à une séquestration fonctionnelle des cellules immunocompétentes normales (hypo ou agammaglobulinémie), à une production anarchique d'hétéro-, d'allo- et surtout d'autoanticorps divers.

L'influence génétique incriminée dans cette hypothèse s'appuie d'une part sur la prédisposition observée chez la souris NZB (87), d'autre part sur la fréquence significative des affections autoimmunes familiales, des

anomalies sérologiques et des dysimmunoglobulinémie dans la famille des sujets atteints d'agammaglobulinémie, L.E.D., arthrite rhumatoïde (70) et hémolyse autoimmune (voir page 62).

Le déficit immunitaire de base et le mécanisme clonal postulés s'appuient sur les constatations suivantes :

- les observations précédemment signalées de l'association d'hémolyse auto-immune avec hypogammaglobulinémie, lymphoréticulopathie maligne, aplasie lymphoïde.

- l'analogie parfois très suggestive entre certaines observations cliniques d'AHA et :

- 1) les modèles expérimentaux de réaction greffon contre hôte comportant eux aussi, une hypogammaglobulinémie et un test de CD positif
- 2) l'hypogammaglobulinémie observée lors du syndrome secondaire chez les greffés de la moelle (138)
- 3) la survenue d'hémolyse à test de CD positif chez les animaux rendus tolérants vis à vis de la greffe des cellules immunocompétentes étrangères, ou chez les animaux thymectomisés à la naissance (71, 127, 103).

- le développement d'une lymphosarcome chez un tiers des souris hybrides F_1 survivant au syndrome secondaire produit par transplantation de cellules lymphoïdes parentales (169).

- la remarquable observation de KADOWAKI et al. (100), enfin, qui est particulièrement suggestive. Il s'agissait d'un enfant de sexe masculin présentant dès le 3ème mois de la vie des infections à répétition associées à une hypogammaglobulinémie profonde. Le caryotype des lymphocytes circulants montrait 2/3 des cellules XY et 1/3 XX, alors que les cultures répétées de la peau et de la moelle ne révélaient que des cellules XY et aucun chimérisme érythrocytaire n'était décelable. Le myélogramme montrait des signes évoquant une leucémie aiguë débutante, et à l'autopsie on découvrait une aplasie thymique. Dans cette observation, l'aplasie thymique considérée comme facteur primitif ayant permis la survie de greffe in utero des lymphocytes maternels responsables des signes cliniques ressemblant à ceux du syndrome secondaire et du développement leucémique probable.

P R O N O S T I C

Il est impossible de généraliser les éléments d'appréciation pronostique pour tous les malades atteints d'AHA, syndrome aussi hétérogène par ses manifestations, son étiologie et son extension biologique. Le pronostic ne pourrait se discuter qu'à l'intérieur de chacun des deux groupes cliniques, les formes aiguës passagères d'une part, les formes chroniques d'autre part.

Il est donc capital pour le clinicien se trouvant devant l'épisode inaugural d'une AHA chez l'enfant de chercher à faire la distinction entre ces deux groupes cliniques (tableaux 8 et 9, pages 49 et 50)

A) Une hémolyse brusque, survenant dans un contexte infectieux chez un jeune enfant jusque là bien portant, avec fièvre, hémoglobinurie, test de CD de type C $\pm$ IgM, autoriserait une présomption en faveur d'une forme aiguë passagère.

Le succès constant de la corticothérapie et la réparation rapide de l'anémie viendront confirmer cette préconception dès la première semaine de traitement. L'affaiblissement simultané et la négativation rapide des tests immuno-hématologiques constituent un élément de pronostic très favorable.

Bien que dans la grande majorité des cas, ces indices pronostiques soient valables, il faut insister sur deux points :

- les formes aiguës passagères peuvent parfois comporter un test de CD de type IgG sans que leur pronostic soit pour autant assombri (OBS n°1,3,17).
- les crises aiguës passagères peuvent exceptionnellement être le prélude à une forme chronique ou à une maladie systémique étendue (OBS. n° 6).

C'est dire la nécessité d'une surveillance clinique, hématologique et immuno-hématologique prolongée pendant les deux ans qui suivent l'épisode inaugural.

B) Une hémolyse installée à bas bruit, quel que soit l'âge de l'enfant, sans hémoglobinurie, mais avec un test de CD de type IgG ou mixte annonce plutôt une forme risquant de passer à la chronicité.

Ici encore il faut insister sur le fait que certaines formes chroniques peuvent débiter de façon brutale voire explosive, ou comporter un test de CD de type C $\pm$ IgM (OBS. n° 4).

Il est en tout cas indispensable de vérifier le caractère isolé ou non de l'hémolyse :

- Dans la première éventualité, l'intensité et la fréquence des poussées hémolytiques, la persistance ou non des anomalies immuno-hématologiques entre ces poussées, les besoins transfusionnels, le degré de la corticosensibilité et le degré de la séquestration splénique des GR radio-marqués constituent les meilleurs éléments de pronostic.
- Dans la seconde éventualité, il est évident qu'une hémopathie sous-jacente, une maladie de système telle L.E.D., avec ses lésions viscérales, et même une thrombopénie associée avec ses risques hémorragiques constituent des éléments qui dominent de loin le pronostic défavorable de ces formes.

L'analyse de la mortalité globale parmi les 82 enfants de la présente série, suivis en moyenne pendant près de 4 ans (tableau 11) démontre en effet qu'aucun cas mortel n'a été observé dans les formes chroniques idiopathiques pures et que l'anémie, quelle que soit son intensité, ne peut et ne doit suffire à elle seule, à déterminer une issue fatale, du moins chez l'enfant.

	FORMES AIGUES	FORMES CHRONIQUES			
Nombre de malades :	35	47			
Étiologie	idiopathique ou post infectieuse	idiopathique 24 cas	PTI associé 6 cas	L.E.D. 7 cas	Divers 10 cas
Nombre de malades décédés	0	0	3	1	6
Guérison ou rémission complète et durable :	32	10	0	0	0
Évolution prolongée :	3 susceptibles de passer à la chronicité	27			

Tableau 11 : L'évolution et le taux de mortalité parmi les enfants de la présente série

Les données de la littérature concernant le pronostic et la mortalité de l'affection se prêtent très difficilement à l'analyse et surtout à la comparaison. Les raisons de cette difficulté résident essentiellement dans :

- l'hétérogénéité des syndromes regroupés dans leur thérapeutique et dans leur étiologie (hémolyses post-infectieuses curables rassemblées avec les hémolyses associées aux hémopathies malignes)
- l'ignorance du sort lointain des patients non décédés au moment de la rédaction des rapports dont certains ne mentionnent pas de façon précise la durée des observations.
- le biais d'échantillonnage lié à la sélection par les services spécialisés des cas obligatoirement graves, les cas facilement guéris ne leur ayant pas été adressés.

Nous avons cependant résumé dans le tableau 12 le pourcentage de mortalité dans les grandes séries de la littérature (séries comportant essentiellement les adultes) ainsi que dans les groupes d'observations pédiatriques.

Le faible taux de mortalité observé chez l'enfant par rapport à l'adulte, est principalement dû à la fréquence des formes aiguës curables et à la rareté des hémopathies malignes associées.

Auteurs	Nb de malades	% de décès	
MESHEK et SCHWARTZ (39).....	117	19,4	
USSET et COLOMBANI (44).....	83	27	
OSBY et RAPPAPORT (33).....	34	53	
CIE (36).....	{ idiopathiques	50	46
	{ infections + L.E.D.	8	44
	{ néoplasies	17	88
ROFSKY (141).....	{ idiopathiques	42	38
	{ hémopathies	184	70
GOOD et CHAPLIN (2).....	47	28	
MBERG et al. (82)	341	27	
LZER et al. (203).....	28	32	
re série.....	82	12	

Figure 12 : Taux de mortalité comparé des AHA dans les grandes séries de la littérature comportant essentiellement des adultes et les séries pédiatriques

T R A I T E M E N T

1) TRANSFUSIONS

Comme nous l'avons dit, dans la série étudiée, les transfusions se sont révélées très souvent inefficaces pour réparer une anémie profonde, et ceci est en accord avec l'expérience générale (36, 141).

La raison de cette inefficacité tient à la spécificité de l'autoanticorps. En effet dans la majorité des cas, l'autoanticorps est dirigé contre les antigènes de grande fréquence et il est généralement impossible, de trouver en vue de la transfusion, du sang dépourvu de cet antigène. Par exemple, le sang théoriquement compatible pour un malade ayant développé un anticorps à spécificité anti-Hr (ce qui est fréquent dans les anémies hémolytiques autoimmunes) devrait être d'un phénotype silencieux pour les gènes du locus Ee (fréquence inférieure à 10^{-5}) et celui compatible pour un malade dont l'autoanticorps a une spécificité anti-Hr₀ (ce qui est également fréquent) est le phénotype Rh null encore plus exceptionnel.

Ces phénotypes ne se trouvant jamais parmi les donneurs habituels, les globules rouges transfusés sont obligatoirement incompatibles ; leur survie dans l'organisme du receveur sera brève.

Il a par ailleurs pu être démontré (114, 128, 201) que les globules rouges normaux isogroupes transfusés à un malade ayant une hémolyse autoimmune, survivent moins longtemps que ses propres hématies circulantes. Ces dernières étant, en effet, plus jeunes et moins fragilisées que celles du sang conservé transfusé, seraient plus sélectionnées pour résister à l'agression de l'autoanticorps que les globules rouges étrangers.

Cependant, lorsque la spécificité de l'autoanticorps est simple, et lorsqu'elle correspond à un antigène de moyenne fréquence, par exemple anti-e ou anti-Ce, il est possible de sélectionner en vue de transfusion des flacons compatibles (ici pour un receveur Rhésus positif, le sang sera de phénotype R₂R₂, DcE/DcE dont la fréquence est d'environ 2,7 % et qu'un Centre de Transfusion doit être en mesure de fournir.

La mesure, à l'aide de technique isotopiques, de la durée de survie de telles hématies sélectionnées a souvent démontré leur survie plus prolongée que les propres hématies du malade (36) et dans les cas où existait un mélange d'anticorps, l'examen isotopique a pu déterminer le pouvoir hémolysant respectif de chacun d'entre eux et aider ainsi à la sélection du phénotype le moins incompatible (86, 159).

Cependant, la sélection et la transfusion de sang manquant d'antigène correspondant à la spécificité de l'autoanticorps (si spécificité il y a) soulève le problème de l'allo-immunisation transfusionnelle volontaire du malade : par exemple :

- a) un malade DcE/dce ayant développé un autoanticorps à spécificité anti- $\bar{e}$ pourrait logiquement bénéficier d'une transfusion de sang DcE/DcE (fréquence = 2,7 % dans la population occidentale). Il serait donc stimulé à produire un allo anti-E qui s'ajouterait à l'auto anti- $\bar{e}$ pré-existant rendant ainsi impossible toute transfusion ultérieure de sang compatible.
- b) un malade dce/dce ayant développé un autoanticorps anti- $\bar{e}$, serait exposé, en cas de transfusion par du sang DcE/DcE^x, non seulement au risque de l'alloimmunisation par l'antigène E, mais aussi par l'antigène D qui est certainement plus immunogène, ce qui invite à écarter formellement la transfusion du sang DcE aux malades Rhésus négatif possédant un auto anti- $\bar{e}$.

Malgré toutes ces critiques, il est évident que dans les cas où une anémie aiguë profonde menace la vie de l'enfant, il faudra recourir à la transfusion en attendant que l'effet de la corticothérapie simultanément instituée se fasse sentir.

Il est important de souligner la fréquence avec laquelle les anémies profondes à 6-7 g/100 d'hémoglobine sont remarquablement bien tolérées dans les hémolyses autoimmunes : l'indication de la transfusion devrait donc beaucoup plus que des résultats de l'hémoigramme, tenir compte de la tolérance clinique de l'hémolyse. L'annonce d'un état semi-comateux, oedème, retentissement cardiaque

* La fréquence du phénotype dcE, plus adapté à un tel malade, est dans la population occidentale inférieure à 10^{-4} , et les phénotypes en délétion dans le système rhésus sont beaucoup plus exceptionnels.

constitue une urgence thérapeutique où quel que soit d'ailleurs le chiffre de l'hématocrite, les hasards transfusionnels (survie raccourcie des hématies transfusées) devraient être acceptés.

Le choix du sang est alors fonction des résultats de l'examen immuno-hématologique :

- a) si le sérum du malade agit avec la même intensité sur tous les GR testés du panel, il y a toute chance pour qu'aucun donneur ne soit compatible et il est illusoire de chercher par les tests in vitro celui qui le serait le moins.
- b) si malgré l'absence de spécificité démontrable, certains GR du panel sont moins agglutinés que d'autres en présence du sérum, il est logique de tester ce dernier vis à vis des GR du plus grand nombre possible de donneurs afin, de pouvoir transfuser le sang le moins incompatible.
- c) si une spécificité de groupe est démontrée, soit au niveau de l'autoanticorps sérique libre, soit en son absence après l'élution, il faudra choisir dans la mesure du possible le sang ne possédant pas l'antigène correspondant tout en sachant le risque de l'alloimmunisation (en fait, ce risque potentiel existe pour toute transfusion aussi banale soit-elle).

Dans les hémolyses à test de CD positif de type complément, certains ont pu préconiser la transfusion de globules lavés, afin, théoriquement d'éviter l'apport exogène de complément qui aggraverait une hémolyse stabilisée par épuisement du propre système complémentaire du malade. En fait :

- a) l'utilité de cette méthode, fondée sur certaines considérations théoriques, inspirées de l'efficacité transfusionnelle du sang lavé dans la malaria de Marchiafava-Michelli n'a jamais été expérimentalement prouvée dans les AHA.
- b) la solution anticoagulante employée pour la conservation du sang possède un fort pouvoir anti complémentaire.
- c) l'activité complémentaire du sérum subit une chute considérable (plus de 75 %) après une conservation de 24 heures à 4°C, et devient presque nulle si la conservation se prolonge. Dans un flacon de sang conservé qui n'est utilisable habituellement qu'au minimum deux ou trois jours après le prélèvement du donneur, l'activité complémentaire est donc très réduite.
- d) enfin, élément non négligeable, le lavage des globules rouges augmente leur fragilité mécanique.

Par contre, la déplasmatisation du sang quelle que soit d'ailleurs la classe immunologique du test de CD, constitue une mesure logique en cas de besoin transfusionnel :

- . la possibilité d'apport exogène du complément est pratiquement inexistante
- . la surcharge hémodynamique de l'enfant, et les réactions d'intolérance dues en particulier aux protéines sériques sont évitées
- . et enfin, le traumatisme mécanique des globules rouges est évité (une seule ou même aucune centrifugation)

La thérapeutique transfusionnelle, nous l'avons dit, n'est que palliative et ne devrait être envisagée que dans les anémies aiguës cliniquement mal tolérées. Dans ces situations urgentes, à défaut de sang sélectionné compatible plutôt que de transfuser plus ou moins abondamment l'enfant, et l'exposer, sans grande chance de lui être utile, aux risques inhérents à de telles transfusions, il semble raisonnable d'envisager le recours à l'exsanguin-transfusion avec du sang isogroupe, ce qui aurait comme avantages :

- . de rétablir la masse sanguine sans risquer de surcharger l'enfant.
- . d'éliminer une certaine quantité d'autoanticorps libres ou fixés sur les GR du malade et absorbés sur les hématies étrangères au cours de l'exsanguino transfusion
- . enfin, de permettre de prélever sans inconvénient une quantité de sang suffisante pour permettre une étude poussée et indispensable de l'auto-anticorps.

B) CORTICOTHERAPIE

A l'heure actuelle, tous les auteurs considèrent que les corticoïdes et en particulier, la Prednisone, représentent la meilleure thérapeutique médicamenteuse des anémies hémolytiques à autoanticorps chauds.

Le tableau 13 résume avec toute l'imprécision qu'implique une telle schématisation, les résultats de la corticothérapie chez nos malades et ceux des grandes séries de la littérature comportant surtout les formes de l'adulte.

	Nb de malades	Réponse initiale favorable	Rémission clinique totale	Réponse nulle	Rechute après l'arrêt du traitement
SHEK et INOS (38)	43	90 %	65 %	10 %	65 %
TER (89)	167	83 %	31,7 %	17 %	51 %
E (36)	23	74 %	12 %	39 %	59 %
FSKY (141)	150	favorables 57 %		défavorables 43 %	
OOD et LIN (2)	44	84 %	16 %	14 %	57 %
e ente	82	78 %	56 %	9 %	46 %

au 13 : Appréciation comparée de l'effet de la corticothérapie dans les grandes séries de la littérature comportant surtout des adultes et de la série présente

Sur le plan pratique, les enseignements suivants pourraient être tirés de l'étude de nos observations et des données de la littérature :

Dans la période d'intense hémolyse, la posologie doit être suffisante, 2-3 mg de Prednisone/Kg/24 heures éventuellement remplacée ou associée les premiers jours par l'ACTH intra-veineuse.

A) Dans la majorité des cas, les effets favorables de la corticothérapie seront enregistrés dès les premiers jours (remontée de l'hémoglobine, baisse de la réticulocytose) ou dès les premières semaines (diminution quantitative des autoanticorps) :

- . le critère de l'efficacité thérapeutique est la réparation de l'anémie, mais bien que l'extinction des signes immuno-hématologiques soit souvent parallèle, on observe parfois la persistance de la positivité du test de CD, et a fortiori du test à la broméline; alors que la rémission hématologique a déjà rapidement été acquise. GOLDBERG et FUDENBERG (68) ont rapporté le cas d'un malade qui après rémission hématologique induite par les corticoïdes a continué à avoir pendant 6 ans un test de CD fortement positif sans aucun stigmate d'hémolyse.
- . le traitement, même dans les cas les plus favorables, devrait être prolongé et très lentement dégressif : la diminution de la posologie au rythme de 2 à 5 mg tous les 15 jours en fonction de l'âge devrait commencer une semaine après la réparation de l'anémie, tout en contrôlant à chaque pallier thérapeutique le chiffre des globules rouges et surtout le taux des réticulocytes circulants. Le moindre signe d'une reprise du processus hémolytique devrait inviter à maintenir plus longtemps la posologie efficace, et à être encore plus lent pour arrêter le traitement.

B) Dans certaines formes chroniques, on ne peut et ne doit espérer une réparation absolue de l'anémie malgré une corticothérapie intensive. Dans ces formes à rémission partielle, il faudra par tâtonnement chercher à diminuer la posologie pour arriver à une éventuelle dose seuil et même à supprimer tout traitement en se rappelant que la corticothérapie ne fait que permettre par son action érythropoïétique et immunosuppressive, un meilleur contrôle de l'hémolyse, en attendant que l'organisme retrouve lui-même son propre équilibre. Chaque enfant donc, dans ces formes est un cas particulier pour lequel une fois l'anémie partiellement réparée, les avantages éventuels et les inconvénients habituels de ce traitement prolongé devraient soigneusement être pesés.

C) Les formes corticorésistantes sont peu fréquentes, et il semble qu'une période de trois-quatre semaines soit nécessaire et suffisante pour juger de

l'échec thérapeutique. Deux attitudes sont alors possibles :

- a) augmenter encore la posologie ou remplacer la Prednisone par d'autres corticoïdes par exemple Dexaméthasone ou ACTH, mais cette modification s'est avérée en général inefficace.
- b) envisager la splénectomie ou les immunosuppresseurs

En effet, ces moyens thérapeutiques ne peuvent être discutées dans l'état actuel de l'expérience clinique qu'après l'essai de la corticothérapie, dans les formes corticorésistantes d'emblée, les formes à rechutes multiples, les formes corticodépendantes à rémission partielle et dans les formes où les complications de la corticothérapie prolongée deviennent trop préoccupantes.

3) LA SPLENECTOMIE

I - Avant l'emploi des isotopes radioactifs en hématologie, aucun critère clinique, hématologique, ni sérologique ne permettait de prévoir les chances de succès de la splénectomie dans les anémies hémolytiques autoimmunes et le choix des malades ne reposait sur aucune donnée stable. Comme le montre le tableau 14, le pourcentage de succès de la splénectomie variait selon les auteurs avec une moyenne approximative de 52 % des opérés.

Auteurs		Nombre de cas splénectomisés	Nombre de cas "améliorés"
STICKNEY et HECK	1948	22	13
ROBSON	1949	9	7
WELCH, DAMESHEK	1950	34	17
DREYFUS et al.	1951	5	2
LEARMONTH	1951	15	7
CHERTKOW, DACIE	1956	21	12
YOUNG et al.	1957	18	12
CROSBY, RAPPAPORT	1957	27	17
DAUSSET, COLOMBANI	1959	31	8
TOTAL		182	95

Tableau 14 : Résultats de la splénectomie dans les anémies hémolytiques autoimmunes avant l'emploi des techniques isotopiques
(d'après GOLDBERG et al. (67))

Depuis l'introduction du ^{51}Cr en hématologie l'appréciation du potentiel de séquestration de la rate a fait l'objet de plusieurs études importantes. Grâce aux expériences humaines et animales, et en travaillant essentiellement avec les allo-anticorps HUGHES-JONES (90, 91), MOLLISON (128), CUTBUSH (35), JANDL (94, 95, 96) et RIFKIND (149) ont précisé l'importance lytique variable de la rate en fonction de la nature et de la quantité de l'anticorps. Ces travaux ont montré que la rate jouerait un rôle lytique important lorsque la quantité de l'anticorps est faible et/ou lorsqu'il est incomplet, incapable d'entraîner une agglutination marquée à 37° en milieu salin; par contre, elle ne jouerait aucun rôle prédominant lorsque la quantité de l'anticorps est importante et/ou lorsqu'il est complet ou fixe le complément pouvant entraîner

in vivo la formation de gros agglutinats. Dans ces conditions, ce serait le tissu réticulo endothélial dans son ensemble et particulièrement le foie, grâce à son important flux sanguin et à ses "filtres phagocytaires" plus ouverts que les pores de la trappe splénique, qui assureraient la destruction rapide de ces énormes masses érythrocytaires agglutinées.

Ainsi, si les conclusions de ces travaux étaient exactement applicables aux hémolyses autoimmunes, on devrait s'attendre :

- . à de bons résultats après la splénectomie dans les cas où le titre d'anticorps sérique est faible, où il n'y a pas de fixation de complément et où l'anticorps est incomplet incapable de provoquer l'agglutination in vivo.
- . à de mauvais résultats au contraire, dans les hémolyses importantes avec hémoglobinurie où l'autoagglutination s'effectue in vivo par d'importantes quantités d'anticorps, où il y a fixation du complément et où l'autoanticorps est complet, tel par exemple dans le maladie des agglutinines froides.

Dans un certain nombre de cas (par exemple : maladie classique des agglutinines froides propres à l'adulte) le bien fondé de ces conclusions est à maintes reprises prouvé et on devrait par conséquent, pour la sélection des malades à splénectomiser, tenir compte des données sérologiques mentionnées. Cependant ces critères sont loins d'être suffisants pour prédire avec une fiabilité raisonnable les chances de succès de la splénectomie. En effet.:

- 1) l'analogie entre l'expérimentation et la pathologie n'est pas toujours facile à établir et l'hémolyse alloimmune, source des conclusions de ces travaux n'est pas identique à l'hémolyse autoimmune rencontrée en pathologie.
- 2) le taux de l'autoanticorps et sa nature physicochimique sont sujets aux variations considérables au cours de l'évolution et une hémolyse due à un autoanticorps de type IgG de titre faible, donc susceptible selon ces critères, de bénéficier de la splénectomie, peut en quelques mois voir son autoanticorps devenir IgG + IgM + C à titre élevé, et cette fois incompatible avec l'espoir de succès.

II) La détermination du siège de l'hémolyse maxima à l'aide du ^{51}Cr est venue contribuer de façon appréciable à l'indication de la splénectomie. Sous réserve des difficultés techniques propres aux très jeunes enfants, (géométrie du comptage, mouvement du malade) une équation simple se révèle schématiquement vraie : plus les hématies marquées se séquestrent au niveau de la rate, plus la splénectomie a de chances d'être efficace :

HEIMPEL et SCHUBOTHE (78) sur 7 malades explorés par le ^{51}Cr et splénectomisés rapportent 4 rémissions complètes mêmes immuno-hématologiques chez les 4 malades qui avaient une activité splénique sélective avec un rapport rate/foie entre 1,9 et 4,1. Parmi les autres, à rapport rate/foie entre 1,6 et 1,8 les auteurs notent un cas d'amélioration certaine, un cas de rémission partielle et un échec.

ALLGOOD et CHAPLIN (2) sur 10 malades explorés et splénectomisés notent 3 bonnes réponses chez les trois patients à rapport rate/foie supérieur à 2,3 et 4 bonnes réponses parmi les 7 sujets qui avaient un rapport rate/foie inférieur à 2,8.

KINLOUGH et al. (104) rapportent 8 cas de rémission durable après splénectomie chez neuf malades à "séquestration splénique importante" et qui ne répondaient pas ou mal à la corticothérapie.

GOLDBERG et al. (67) rapportent chez 13 patients à rapport rate/foie entre 2,3 et 4,4, 11 cas de rémission durable avec 6 mois à 7 ans de recul, un cas d'amélioration partielle et un cas de décès par complication post-opératoire. Dans la série que nous avons publiée ailleurs (73), chez les 24 patients splénectomisés dans les conditions mentionnées page 44 :

- . parmi les malades à rapport rate/foie supérieur à 2 (14 cas) nous avons observé 12 succès^x, un échec et un décès par complication post-opératoire.
- . parmi les patients à rapport rate/foie entre 1 et 2 (10 cas), nous avons constaté 3 succès^x, 4 résultats partiels, 2 rechutes et un échec (fig. 9)

z 7 de ces 15 malades "guéris", les manifestations immuno-hématologiques se sont éteintes depuis 6 mois à 4 ans.

La négativation ou l'affaiblissement du test de CD dans certains cas d'hémolyse auto-immune après splénectomie est connue (36) et plaide en faveur du rôle de la rate dans la production de l'autoanticorps. En effet, malgré sa participation souvent minime la rate est une source d'autoanticorps. Expérimentalement, ROWLEY (156) a démontré que l'injection intraveineuse de GR de mouton à 14 sujets splénectomisés 8 jours à 40 mois auparavant n'a entraîné de formation d'anticorps que chez un seul sujet, alors que tous les témoins en avaient produits.

REY (190) a montré que les GR obtenus directement par ponction de la pulpe splénique sont beaucoup plus agglutinables par l'antiglobuline que les hématies obtenues par ponction veineuse.

REY (200) a également montré sur une série de malades atteints d'hémolyse auto-immune, une concentration d'anticorps plus élevée dans la pulpe splénique que dans le sang périphérique.

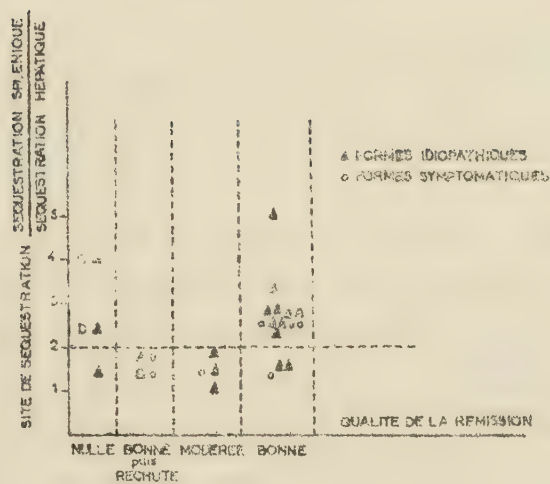


Fig. 9 : Corrélation entre l'efficacité de la splénectomie et l'intensité de la séquestration splénique.

Bien que cliniquement concluants, les résultats à distance de la splénectomie, devraient théoriquement pouvoir être comparés à ceux de deux groupes témoins l'un avec séquestration splénique exclusive, mais non splénectomisés, l'autre sans séquestration splénique et soumis à la splénectomie. Le premier groupe fait entièrement défaut, tous les malades à forte activité lytique splénique ayant été splénectomisés, quant au second, en nombre réduit, nous avons effectivement constaté que comme nous, SCHLOESSER et al. (166), MAC CURDY et al. (116), VEEGER et al. (186), GOLDBERG et al. (67) et HEIMPEL (78) ont remarqué presque constamment les résultats partiels ou nuls chez les rares malades qui malgré une faible séquestration splénique avaient été soumis à la splénectomie.

Enfin, il convient de rappeler qu'avant l'emploi des techniques isotopiques, les résultats favorables de la splénectomie dans les anémies hémolytiques autoimmunes n'atteignaient que 52 % des opérés (68) alors que comme nous venons de le voir, sélectionnés selon les critères isotopiques, les candidats à la splénectomie bénéficient d'un pourcentage de succès qui atteint 80 % lorsqu'on est assez large dans les indications et qui voisine 100 % lorsqu'on ne retient que les séquestrations spléniques importantes et exclusives.

La recherche d'un déficit immunitaire sous-jacente devrait être systématique chaque fois qu'une splénectomie est envisagée devant une AHA de l'enfant. Le risque des complications infectieuses graves est en effet considérable chez des enfants présentant un déficit immunitaire même modéré.

Quant aux issues fatales de la splénectomie dans les hémolyses auto-immunes, rapportés dans la littérature des années 1940-1950, il semble qu'elles peuvent être rattachées aux complications post-opératoires, en particulier thromboemboliques. Ce risque devrait actuellement être nul si l'intervention était confiée à une équipe médico-chirurgicale entraînée et en étroite collaboration avec l'hématologiste.

En effet, sur 360 splénectomies d'indications hématologiques, MIALARET et al. (126) n'ont enregistré que 7 décès (1,9 %) dont 4 dans des cas désespérés et aucun parmi les 120 malades atteints d'anémies hémolytiques acquises ou congénitales.

SPLENECTOMIE ET ASSOCIATION HEMOLYSE AUTOIMMUNE - L.E.D.-

- Le rôle thérapeutique de la splénectomie dans cette association a été longtemps controversé :

Les lupiques splénectomisés l'ont été pour diverses raisons : thrombopénie, hypersplénisme, anémie hémolytique.

DAMESHEK et REEVES (42) se fondant sur l'observation de trois malades ayant développé un lupus après splénectomie, ont soulevé le problème de l'opportunité de l'intervention dans les hémolyses autoimmunes.

Par contre, 9/12 des malades de JOHNSON (99) ont bénéficié de la splénectomie. SARLES et LEWIN (164) ont noté une amélioration chez leur trois malades et enfin, BEST et DARLING (7) en revoyant 107 cas de la littérature et 13 cas personnels ont conclu qu'il n'y a aucune preuve de la nocivité de la splénectomie dans le L.E.D.

- 34 malades splénectomisés pour thrombopénie ou anémie avaient développé un lupus, mais avec un recul de 2 ans 1/2 après la splénectomie
- 35 malades présentaient une thrombopénie ou une anémie hémolytique associées au lupus en dehors de toute splénectomie.
- enfin, 35 malades avec thrombopénie ou anémie hémolytique associées au lupus ayant subi la splénectomie avaient été en général améliorés par l'intervention.

4) IMMUNOSUPPRESSEURS

Les résultats de l'emploi des immunosuppresseurs en particulier l'Azathioprine et la 6 mercaptopurine dans le traitement des AHAI de l'adulte permettent dans l'ensemble un espoir modéré (32,36). Chez l'enfant, malgré le nombre réduit des observations publiées, ces drogues semblent destinées à une utilisation plus large.

HITZIG et al. (83) ont utilisé l'Azathioprine chez trois enfants de 1 à 3 ans. Ils ont observé chez l'un d'entre eux une rémission complète, et chez

les deux autres une amélioration de l'anémie avec réduction des doses de corticoïdes antérieurement nécessaires.

Dans notre série, nous avons abouti aux mêmes conclusions chez les sept enfants dont l'observation permettait un jugement valable. Les effets secondaires des immunosuppresseurs, si le traitement est bien surveillé, sont négligeables par rapport aux effets métaboliques à court et à long terme de la corticothérapie. Chez les seize enfants traités par l'Azathioprine ou la 6 Mercaptopurine, nous n'avons jamais observé d'hypogammaglobulinémie, ni d'hypersensibilité aux infections. La dépression médullaire avec cytopénie périphérique n'ont été observées qu'une seule fois à la suite d'un surdosage thérapeutique chez un enfant non soumis aux contrôles hématologiques réguliers.

5) THYMECTOMIE

De nombreuses observations cliniques ont depuis longtemps attiré l'attention sur la survenue d'anomalies thymiques chez les malades atteints d'affections telles myasthénie, arthrite rhumatoïde, purpura thrombopénique chronique, L.E.D. L'association de thymome avec AHA a été enregistrée par plusieurs auteurs (93, 129, 141, 153). Ces observations ont incité certains à chercher dans l'irradiation thymique ou dans la thymectomie chirurgicale un effet thérapeutique contre l'hémolyse autoimmune. Les relations pathogéniques entre les anomalies thymiques et l'hémolyse autoimmune sont encore trop obscures et les mécanismes de participation du thymus dans l'autoimmunité sont trop complexes (71, 127) pour que nous puissions nous y étendre ici. Nous nous limiterons à rappeler les résultats cliniques de la thymectomie dans les observations publiées.

. L'effet de la thymectomie sur l'AHA chez les malades, adultes, ayant un thymome, a été dans l'ensemble transitoire ou nul (74, 141, 153) et le patient de RICHMOND et al. (148) atteint d'un syndrome d'Evans réfractaire à la corticothérapie et à la splénectomie n'a profité que passagèrement de l'irradiation thymique.

. Chez l'enfant, la thymectomie a été réalisée à notre connaissance dans 5 cas d'AHA (37, 84, 102, 138, 198) avec résultats apparemment favorables chez 4 et non appréciables chez l'un d'entre eux. 4 enfants avaient moins d'un an et le cinquième 5 ans. Les 4 enfants ayant répondu favorablement à la thymectomie, souffraient d'une anémie hémolytique corticorésistante et 3 d'entre eux avaient déjà été splénectomisés sans succès. La rémission a été obtenue environ un mois après la thymectomie.

Chez l'enfant âgé de 4 semaines rapporté par OSKI et ABELSON (138) la thymectomie est restée sans effet, et devant la persistance de l'hémolyse une splénectomie a été réalisée 2 semaines plus tard. 10 jours après la splénectomie et 25 jours après la thymectomie, l'anémie était réparée, mais une rechute mortelle et brutale a emporté le malade 2 mois plus tard.

Chez 4 enfants, le thymus ne montrait que des images d'atrophie. Dans l'observation de KARAKLIS et al. (102) la corticale était atrophiée, mais le médullaire présentait une nette plasmocytose avec des images de mitose témoins d'une "intense activité immuno-logique".

La figure 10 illustre l'évolution de l'anémie et l'effet de la thymectomie dans les cinq observations mentionnées.

Nous n'avons en France aucune expérience de la thymectomie dans les AHA de l'enfant. DACIE pense (37) que cette intervention serait justifiée chez les jeunes enfants atteints d'AHA, de préférence à la splénectomie lorsque l'anémie résiste à la corticothérapie à forte dose. En réalité, ce n'est que grâce à des observations cliniques plus nombreuses qu'il serait possible de tenter de préciser les indications de la thymectomie.

6) SERUM ANTI LYMPHOCYTAIRE

D'emploi très récent, les gammaglobulines purifiées de cheval anti-lymphocytes humaines ont été utilisées par MAURI et al. (125) chez 10 malades atteints d'AHA déjà traitées par la corticothérapie, les immunosuppresseurs et la splénectomie, chez trois d'entre eux. La dose totale reçue était

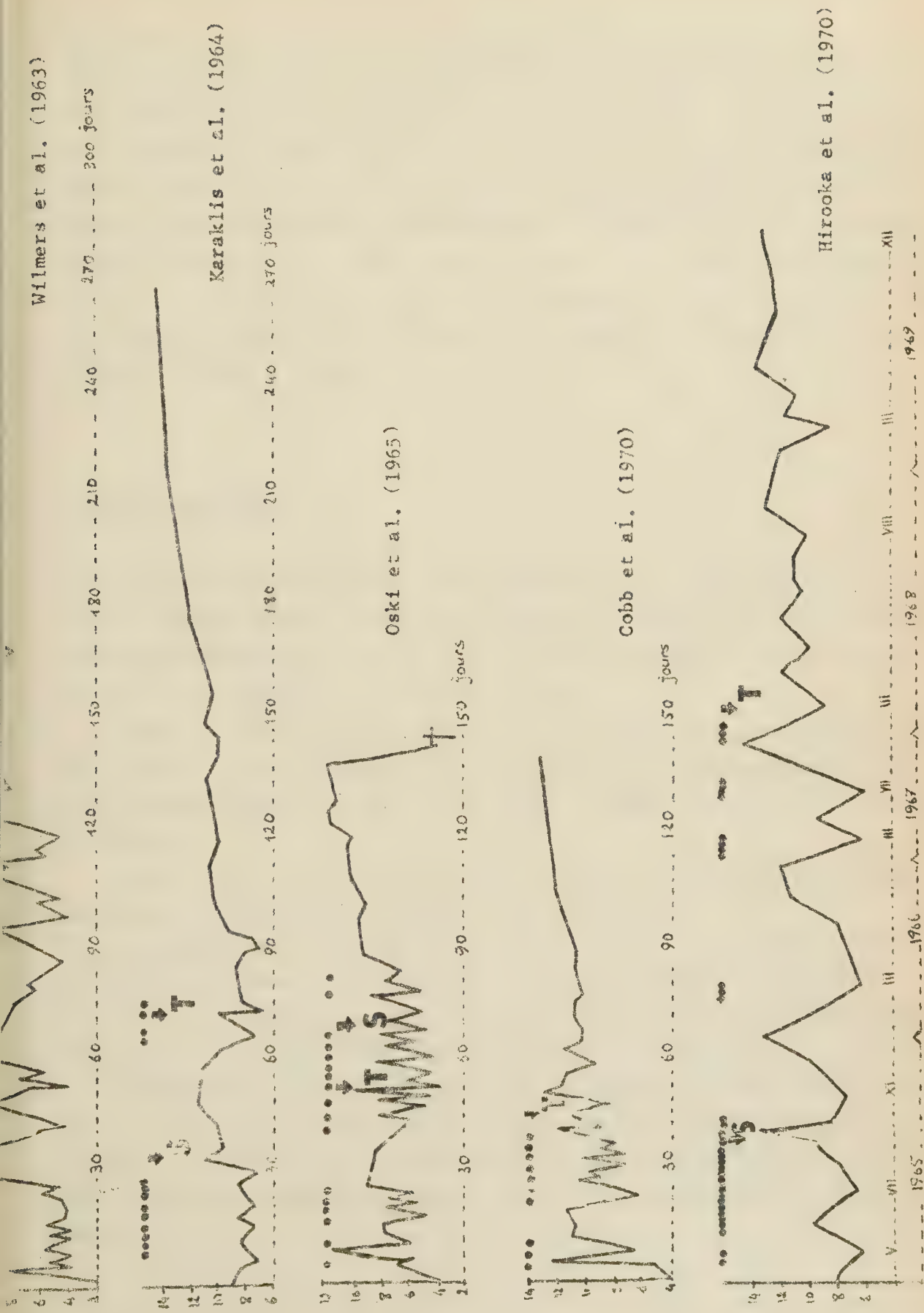


Fig. 10 : Evolution de l'anémie dans les cinq observations publiées de thymectomie chez l'enfant.

de 1 à 5 g en 1 à 3 mois. Ils ont noté chez tous les malades traitées une nette amélioration de l'hémolyse et de l'état clinique. Dans notre série, nous n'avons aucune expérience de ce traitement et les quelques enfants soumis à cette médication l'ont été de façon trop brève pour que l'on puisse en juger l'effet. De plus, nous avons pu constater que le sérum utilisé contenait des hétérohémolysines insuffisamment absorbées. Hormis la communication récente de MAURI et al., nous n'avons trouvé dans la littérature aucune tentative thérapeutique par le sérum anti-lymphocytaire, dont l'emploi non dénué de risques (thrombopénie entre autres) ne semble pas s'appuyer sur les arguments théoriques valables.

7) HEPARINOTHERAPIE

En raison de son activité anti complémentaire, l'héparine a été employée par de nombreux auteurs, avec plus ou moins de succès, dans le traitement des hémolyses autoimmunes et en particulier dans les hémolyses intra vasculaires où le rôle de complément est le plus évident

OWREN en 1949 (139), et STORTI et al. en 1956 (155) ont rapporté l'effet favorable de l'héparinothérapie se traduisant par la régression de l'hémolyse et l'affaiblissement du test de CD, mais la rechute survenait à l'arrêt du traitement.

ROTH et al. en 1956 (155) ont décrit l'effet spectaculaire de l'héparinothérapie intramusculaire chez une fille de 15 ans.

Mc FARLAND et al. en 1960 (117) ont rapporté chez un malade atteint d'hémolyse autoimmune associée à une maladie de Hodgkin, l'effet très favorable de l'héparine suivi d'une rechute lors de la régression du traitement et la mort par thrombopénie, hémolyse et hémorragie.

HARTMANN en 1964 (76) a décrit chez un homme de 29 ans la négativation du test de CD en deux heures après la première injection de l'héparine, une réparation rapide de l'anémie corticorésistante et le maintien de l'équilibre hématologique durant trois mois avec une dose quotidienne de 25 mg d'héparine

TEN PAS et al. en 1966 (182) ont obtenu sous l'effet de l'héparine, une amélioration spectaculaire et inespérée chez un homme de 27 ans atteint de lymphosarcome et d'AHA, sous une héparinothérapie d'entretien, la rémission clinique et hématologique a été maintenue pendant 8 mois. Ces auteurs ont suggéré comme test prédisant l'efficacité de l'héparine in vivo, la négativation du test de CD après incubation in vitro du sang du malade en présence d'héparine durant 15 minutes.

Cependant, ces observations dans l'ensemble très favorables à l'utilisation d'héparine n'ont pas été confirmées par les études récentes de FRIMMER et al. (58) chez leur 2 malades, et de BARDANA et al. (5) chez leur 7 patients et l'on peut se demander a posteriori si les malades ayant répondu favorablement à l'héparinothérapie ne présentaient pas un syndrome de coagulopathie associée.

En France, l'héparine est très rarement utilisée dans le traitement des hémolyse autoimmunes et chez l'enfant, dans la série étudiée ici, nous n'avons qu'un exemple de traitement par l'héparine suivi d'ailleurs de guérison, mais il s'agissait d'un enfant ayant posé le problème diagnostique non élucidé d'une microangiopathie (OBS. n° 19).

Les contradictions entre les observations de la littérature n'autorise aucun jugement sur le rôle thérapeutique de l'héparine dans les AHA et ici encore seule la multiplication des observations permettrait d'en préciser les indications éventuelles.

7) PROBLEME DES VACCINATIONS

Devant les incertitudes pathogéniques et l'absence d'une documentation rigoureuse, il est difficile de préconiser une attitude univoque pour la vaccination des enfants ayant présenté une hémolyse autoimmune. Certes, l'on connaît des observations cliniques prouvant le rôle déclenchant possible des vaccinations (40, 106). Nous en avons observé un exemple au cours de cette étude (OBS. n° 4) mais nous avons également constaté à maintes reprises des enfants vaccinés sans incident avant l'épisode hémolytique, ou des enfants

guéris de leur hémolyse et vaccinés 18 mois à 2 ans plus tard sans incident (dans nos observations par DT coq. Polio). HITZIG et MASSINO (83) recommandent même de vacciner l'enfant avant de commencer le traitement immunosuppresseur. Ils ont effectué sans incident la vaccination par le vaccin DT coq. (trois injections à un mois d'intervalle) chez un enfant de 2 ans sous corticothérapie, modérément anémique et dont le test de CD était encore positif. L'hétérogénéité des syndromes cliniques, la réponse individuelle variable, et la nature plus ou moins agressive des divers vaccins font qu'il est hasardeux de suggérer une attitude unique valable pour tous les cas. En prenant donc la décision de la vaccination, le clinicien devra soigneusement comparer, pour chaque cas particulier, les avantages éventuels et les risques prévisibles de son geste.

Notre attitude personnelle, sauf dans des cas très exceptionnels, serait de nous abstenir de toute vaccination chez de tels enfants, et si elle est jugée indispensable, elle ne devrait à notre avis être envisagée que dans les formes aiguës passagères et qu'au moins deux ans après la guérison clinique et immuno-hématologique.

SCHEMA PROPOSE DE LA CONDUITE PRATIQUE DE L'EXAMEN ET DU TRAITEMENT D'UNE ANEMIE HEMOLYTIQUE AUTOIMMUNE CHEZ L'ENFANT

I) ETAPE DIAGNOSTIQUE AU PREMIER EXAMEN :

a) L'interrogatoire précisera :

L'âge, les antécédents personnels et familiaux de maladie hémolytique ou de "maladie de système", le mode de début, le contexte infectieux éventuel, absorption de médicaments avec nature, rythme et chronologie par rapport à la poussée anémique.

b) L'examen clinique appréciera particulièrement :

- Le degré de la pâleur muqueuse, du subictère, d'éventuel purpura, le volume de la rate et du foie, l'état des aires agnclionnaires, le volume et l'aspect des urines avec recherche au lit du malade de l'hémoglobinurie et la protéinurie
- Il appréciera également le retentissement neurologique et cardiovasculaire de l'anémie : le comportement clinique, l'état de la conscience, le pouls, la pression artérielle, la respiration, l'état du foie et des jugulaires, l'oedème périphérique, en précisant la rapidité de l'installation des troubles cliniques éventuels.

c) Examens paracliniques indispensables avant tout traitement :

- Hémogramme complet avec décompte des réticulocytes
- Dosage de la bilirubine conjuguée et non conjuguée
- Myélogramme
- Résistance osmotique
- Etude immuno-hématologique complète
- Etude bactériologique et virologique à la recherche d'une étiologie infectieuse (recherche obligatoirement répétée, même si négatives)
- Etude des facteurs de la coagulation, taux de plaquettes, I, II, V, VII, X.

II) LE TRAITEMENT DE LA POUSSEE ANEMIQUE INITIALE COMPORTERA :

- a) Prednisone à la dose de 2,5 mg/Kg/j d'emblée, avec les précautions habituelles de mise pour toute corticothérapie chez l'enfant.
- b) Si l'anémie est cliniquement bien tolérée, l'on devrait s'abstenir de toute transfusion.

Si elle est mal tolérée, ce qui est moins fréquent (troubles neurologiques, menace d'insuffisance cardiaque), l'on peut recourir à la transfusion de concentrés globulaires, ABO et rhésus compatibles, même à la rigueur sans attendre les résultats de l'examen immuno-hématologique. Lorsque celui-ci démontre un auto anticorps à spécificité simple (par exemple un auto anti-e seul chez un sujet rhésus positif CcDee, CCDee ou CcDEe) l'on doit chercher dans la mesure du possible le sang des donneurs à phénotypes érythrocytaires compatibles (CcDEE dans l'exemple ci-dessus. Le sang ccDEE ne devrait pas être transfusé à un malade rhésus négatif ccddee ayant développé un auto anti-e)

Trois faits méritent d'être rappelés :

- La thérapeutique substitutive transfusionnelle n'est que palliative et souvent peu efficace.
- Dans l'éventualité d'une transfusion immunologiquement compatible, pour augmenter le taux d'hémoglobine du sang circulant de 1g/100, il faut transfuser 2 ml de GR/Kg de poids corporel.
- Si les conditions de sécurité et de réalisation technique en sont réunies l'exsanguinotransfusion nous semble préférable aux transfusions simples.

III) LE TRAITEMENT AINSI MIS EN ROUTE, UNE ORIENTATION PRONOSTIQUE EST PARFOIS DEJA POSSIBLE A LA FIN DE LA PREMIERE SEMAINE D'EVOLUTION ; SCHEMATIQUEMENT DEUX SITUATIONS EXTREMES :

a) Une forme aiguëpassagère :

- Enfant jeune de moins de 4 ans, souvent de sexe masculin
- Début brutal avec hémoglobinurie, ayant succédé à un syndrome infectieux respiratoire ou ORL.
- Le test de Coombs assez fréquemment de type complément $\pm$ IgM avec ou sans hémolysines sériques.
- Réparation rapide de l'hémolyse.

b) Une forme risquant de devenir prolongée ou chronique :

- Hémolyse installée à bas bruit, sans hémoglobinurie.
- Eventuellement associée à une thrombopénie.
- Un test de Coombs de type IgG ou mixte.
- La non réparation de l'anémie.

IV) A LA FIN DE LA 2e SEMAINE DE CETTE PERIODE INITIALE L'ATTITUDE THERAPEUTIQUE VARIE SELON L'EVOLUTION DU SYNDROME HEMOLYTIQUE :

1) Amélioration rapide :

- il s'agit probablement d'une forme aiguë passagère.
- l'anémie se répare, la réticulocytose baisse, le test de CD et le test aux enzymes diminuent en intensité, le titre de l'anticorps sérique libre baisse.
- la corticothérapie devrait être maintenue à pleine dose jusqu'une semaine après la réparation totale de l'anémie et de la réticulocytose, puis très lentement abaissée environ de 1 mg.Kg/j chaque mois en contrôlant à chaque diminution le taux des réticulocytes et les tests immuno-hématologiques. La reprise de la réticulocytose et le renforcement des signes d'autosensibilisation devraient inviter à maintenir la posologie antérieure.

Au cours du 2e-3e mois il est souvent possible et souhaitable d'administrer la dose totale de façon alternée un jour sur deux.

- La durée totale de la corticothérapie s'étend ainsi sur 3-4 mois au terme desquels tous signes d'autosensibilisation érythrocytaire auront disparu.

Après l'arrêt de la corticothérapie, l'enfant sera suivi sur les plans clinique, hématologique (hémogramme, réticulocytose), et immuno-hématologique (test de CD et tests aux enzymes) d'abord tous les mois, puis tous les 2-3 mois pendant 2 ans.

Les vaccinations si elles sont jugées indispensables ne peuvent être envisagées que deux ans après la guérison totale clinique, hématologique et sérologique.

2) Résistance partielle ou totale au traitement :

Il s'agit probablement d'une forme chronique. Deux situations peuvent se rencontrer :

- a) le pronostic vital n'est pas en jeu ; il s'agit d'un nourrisson ou d'un enfant de moins de 4 ans. Deux attitudes sont possibles :
 - soit attendre encore quelques mois en poursuivant le traitement corticoïde
 - soit y associer l'Azathioprine (2-3 mg/Kg/j) en cherchant par tâtonnement d'abaisser la corticothérapie, et en surveillant l'hémogramme.
- b) le pronostic vital semble menacé et il s'agit d'un enfant de plus de 4 ans.
 - la même attitude s'impose en augmentant la posologie des drogues si cela s'avère possible.
 - l'étude de la séquestration des hématies radiomarquées est ici logique afin de permettre de discuter l'indication d'une splénectomie qui est sur le plan des complications infectieuses moins dangereuses que chez le très jeune enfant.
 - la splénectomie prévue au cours du premier mois de l'évolution du syndrome hémolytique est en effet envisageable mais exceptionnellement et à deux conditions : menace vitale de l'anémie incontrôlable par la transfusion et insensible au traitement

médical, séquestration splénique prédominante des GR radiomarqués. Elle devrait en tout cas être confiée à une équipe médico-chirurgicale entraînée et suivie selon certains d'une antibiothérapie préventive prolongée d'autant que l'enfant est plus jeune.

V) DANS LES FORMES PROLONGEES, A PARTIR DU 4e MOIS DE L'EVOLUTION :

- L'enfant étant suivi par les examens cliniques, hématologiques et immuno-hématologiques répétés, et par la recherche répétée d'une association pathologique (maladie de système, déficit immunitaire, par exemple), l'attitude thérapeutique dépend de la réponse de l'enfant aux corticoïdes.

A) En cas de succès total :

La prudence dans la vitesse de réduction de la posologie devrait être plus grande que dans les formes rapidement résolutive. En effet, une hémolyse auto-immune qui avant de céder a résisté pendant plus de deux mois à un traitement bien conduit, semble dans la majorité des cas avoir peu de chances de s'éteindre définitivement même si les apparences encouragent un tel espoir. La surveillance sera donc maintenue plusieurs années et les vaccinations évitées.

B) En cas d'échec total ou partiel :

L'activité de séquestration de la rate devra être déterminée par l'étude de la survie des GR (et des plaquettes s'il existe une thrombopénie associée) et les fonctions immunitaires humorales et tissulaires devront être explorées à la recherche d'un déficit immunitaire qui constituerait un argument contre la splénectomie.

- 1) S'il existe une séquestration splénique prédominante ou exclusive, la splénectomie a toute chance d'être bénéfique, et ceci d'autant que la rate a augmenté de volume, que le test de CD est de type IgG et que le taux de l'anticorps sérique est faible. S'il existe une thrombopénie associée elle sera très probablement améliorée par l'intervention.

La splénectomie devra être encadrée de la corticothérapie et éventuellement de l'antibiothérapie. L'exploration per opératoire manuelle des voies biliaires, la recherche et la résection des rates accessoires devront être systématiques.

L'hémogramme et l'étude immuno-hématologique devront être pratiqués une fois par semaine dans le mois qui suit la splénectomie et le traitement corticoïde poursuivi avec la posologie antérieure.

Le mois suivant, trois éventualités peuvent se rencontrer :

a) guérison clinique et hématologique :

- tantôt les signes immuno-hématologiques s'effacent à leur tout, il faudra alors diminuer très lentement et prudemment la posologie (par exemple : 1 mg tous les 15 jours) et respecter les éléments de surveillance déjà mentionnés.
- tantôt les signes immuno-hématologiques persistent malgré l'absence de l'hémolyse. Ici l'essai de la prolongation à dose entière de la corticothérapie n'est justifiée qu'à condition que la tolérance en soit bonne et qu'elle ne dure pas plus qu'une quinzaine de jours. En effet, chez un enfant non anémique il est difficile d'accepter les risques non négligeables de la corticothérapie prolongé à cet âge (hypercorticisme clinique, décalcification osseuse et dentaire, myopathie cortisonique, troubles de croissance, etc.), pour tenter d'obtenir une éventuelle extinction des signes immuno-hématologiques qui ont d'ailleurs une certaine chance de se négativer spontanément quelques mois plus tard.

b) succès partiel :

L'anémie n'est qu'incomplètement réparée mais aucune transfusion ne paraît nécessaire. La corticothérapie étant très souvent devenue plus efficace après la splénectomie il est possible d'en réduire la posologie par tâtonnement.

L'idéal serait de pouvoir supprimer progressivement toute médication sans risquer une nouvelle poussée, même si une petite anémie continue de persister.

c) échec total : cf. infra : "en cas de séquestration diffuse.

2) En cas de séquestration diffuse :

- la première étape (3 à 5 mois) devrait comporter l'essai de l'Aza-thioprine (2-3 mg/Kg/j) associée ou non à une faible dose de Prednisone, en contrôlant régulièrement l'hémogramme et en sachant que l'efficacité ou non de l'Azathioprine ne pourrait être jugée qu'après au moins trois mois de traitement.
- Si aucune amélioration ne se dessine, l'anémie étant importante obligeant à multiplier les transfusions ; deux possibilités sont envisageables :
 - . soit la splénectomie qui malgré les prévisions défavorables de l'examen isotopique a quelque chance d'être utile surtout lorsqu'il existe une splénomégalie.
 - . soit la thymectomie dont les indications ne peuvent actuellement être précisées mais dont on connaît au moins quatre observations apparemment encourageantes.
- Après la splénectomie ou la thymectomie le traitement corticoïde et immunosuppresseur devra de toutes façons être poursuivi et toute réduction posologique devra se faire très lentement et avec précaution.

VI) Une fois la poussée hémolytique éteinte, la poursuite du traitement d'entretien ne peut se justifier qu'en cas de rechute après tentative de l'arrêt thérapeutique.

VII) Le traitement d'une rechute après une période de rémission devra être conduit selon le même schéma que celui de la poussée initiale.

APRÈS DEUX SEMAINES

AMÉLIORATION :	RÉSISTANCE :	
Forme aiguë passagère probable	Forme chronique probable	
• Réduire lentement la posologie • Guérison en moins de 3 mois	• Pas de menace vitale; • Poursuivre la corticothérapie avec ou sans l'Azaathioprine	• Pronostic vital en jeu : • Poursuivre le traitement médical • Exploration au ⁵¹Cr en vue de la splénectomie précoce

APRÈS 4 MOIS DE CORTICOTHÉRAPIE ± IMMUNOSUPPRESSEURS

SUCCÈS :	ÉCHEC TOTAL OU PARTIEL : (Exploration isotopique) :	
• Réduire la posologie avec extrême prudence • Surveillance prolongée	SÉQUESTRATION SPLÉNIQUE DOMINANTE : SPLENECTOMIE SUCCÈS : • Diminuer le traitement médical avec extrême prudence. • Surveillance prolongée. SUCCÈS PARTIEL • Corticothérapie à faible dose ou Arrêt sous surveillance ÉCHEC	PAS DE SÉQUESTRATION SPLÉNIQUE • Corticothérapie + immunosuppresseurs • Thymectomie • Splénectomie

SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE PROPOSÉ DANS LES A.H.A. DE L'ENFANT

CONCLUSIONS

Nous avons étudié 82 cas d'Anémie Hémolytique Autoimmune (AHA) chez l'enfant et l'adolescent. Ces cas proviennent de divers services de pédiatrie de la région parisienne et ont été étudiés, sur le plan immuno-hématologique, par le Service d'Immunologie du Centre Départemental de Transfusion Sanguine de Paris entre 1962 et 1970. Cette série étant à ce jour la plus importante de la littérature, nous en avons précisé les données cliniques, immuno-hématologiques pronostiques et thérapeutiques.

Nous distinguons deux formes d'AHA chez l'enfant : les formes aiguës passagères (35 cas/82), les formes prolongées ou chroniques (47 cas/82).

LES FORMES AIGUES PASSAGERES, fréquemment contemporaines d'épisodes infectieux sont beaucoup plus fréquentes chez le garçon que chez la fille et surviennent surtout avant l'âge de 4 ans. Le début très brutal peut menacer la vie de l'enfant dans les premiers jours. La corticothérapie a transformé ce pronostic et la guérison définitive est habituellement obtenue en moins de trois mois.

Le test de Coombs direct (CD) est plus souvent de type $C \pm IgM$ que de type $IgG \pm C$. Dans la première catégorie, la spécificité de l'anticorps est exceptionnellement démontrée; dans la seconde, comme pour la quasi totalité des auto-anticorps IgG , elle est de type anti-rhésus. Un seul élément clinique les différencie : la fréquence de l'hémoglobinurie lorsque le test de CD est de type $C \pm IgM$, son absence lorsqu'il est de type $IgG \pm C$.

Ces AHA représentent un événement pathologique isolé survenant sur un terrain par ailleurs sain et dont les mécanismes immunitaires ne semblent que passagèrement perturbés.

LES FORMES PROLONGEES OU CHRONIQUES, ici encore plus fréquentes avant 4 ans, frappent également les enfants des deux sexes. Le début est insidieux, aigu, voire explosif. L'évolution s'échelonne sur des années, soit par poussées plus ou moins espacées de rémission, soit par poussées sur un fond d'hémolyse chronique. Le traitement, prolongé et complexe, peut induire une rémission de qualité et de durée variable ressemblant parfois à la guérison (1 cas sur 5 environ). La mort survient dans un cas sur cinq et uniquement chez les

malades où s'associent d'autres perturbations pathologiques.

C'est au cours de ces formes chroniques que l'on peut parfois découvrir les symptômes d'affections systémiques telles lupus érythémateux disséminé, maladie rhumatoïde, déficit immunitaire, etc.)

Les complications évolutives sont d'ordre essentiellement thérapeutique, surtout rançon du traitement corticoïde prolongé. Une exceptionnelle néphropathie doit inciter à la recherche d'une maladie sous-jacente. Un seul cas de lithiase pigmentaire a été dépisté dans notre série.

Dans 4/5e des cas, le test de CD est soit de type IgG, soit de type IgG $\pm$ IgM + C et rien ne les différencie cliniquement.

Dans 1/5e des cas, il est de type C $\pm$ IgM.

50 % des cas de la première catégories sont idiopathiques et pures, alors qu'un désordre systémique sous-jacent est pratiquement constant dans la deuxième catégorie.

La spécificité de l'anticorps est dans ces formes fréquemment démontrée, en particulier, pour les autoanticorps IgG dont la presque totalité possède une spécificité anti-rhésus.

L'élévation pathologique des agglutinines froides est très rare, rencontrée presque exclusivement dans les formes symptomatiques.

La variation possible de la nature de l'autoanticorps, et son association significativement fréquente aux auto-, allo- et hétéroanticorps divers en dehors de toute stimulation antigénique apparente, plaide en faveur d'une perturbation immunologique profonde du terrain sur lequel surviennent ces hémolyses prolongées.

Au total, nous estimons qu'une attentive étude clinique et immuno-hématologique permet, dans la majorité des cas, de poser un pronostic évolutif dès la première semaine de la maladie.

LE TRAITEMENT des AHA fait appel avant tout aux corticoïdes (2,5 - 3 mg/Kg/j de Prednisone de manière prolongée) qui permettent la guérison des formes aiguës. Leur effet est moins constant dans les formes chroniques qui peuvent nécessiter le secours d'autres thérapeutiques.

L'inefficacité très fréquente des transfusions sanguines incite à n'y recourir que dans les anémies graves. La transfusion de sang DcE/DcE ne devrait être envisagée, en cas d'autoanticorps anti-e, que chez les malades rhésus positif.

La splénectomie doit être réservée aux formes corticodépendantes ou corticorésistantes, et lorsque l'épreuve isotopique a démontré la séquestration splénique.

On manque encore de documents pour apprécier l'efficacité réelle des immunosuppresseurs. Ils constituent probablement un complément utile dans les formes rebelles.

La thymectomie est encore une thérapeutique d'exception dont il est prématuré de préciser les indications actuelles.

TROISIEME PARTIE

- Résumé de quelques observations
représentatives
- Bibliographie

RESUME DE QUELQUES OBSERVATIONS
REPRESENTATIVES

OBS. n°1 : AR. N.

- Né en 1967. A l'âge de 13 mois, 10 jours après une bronchite fébrile traitée par l'Hexapneumine, on constate : pâleur et splénomégalie avec : GR = 1 900 00/mm³, réticulocytes = 3 %, GB* 8 900/mm³, P¹ = 105 000/mm³, Bilirubine T/I = 43/27 mg/l. Test de Coombs positif de type mixte IgG + C, l'élution négative.

Sous 3 mg/Kg/j de Prednisone, l'anémie se répare après trois semaines et l'examen immuno-hématologique devient négatif après 2 mois.

La corticothérapie est poursuivie à dose dégressive pendant 4 mois.

Sept mois après le début, l'enfant reste guérie.

RESUME : Forme aiguë passagère après l'infection respiratoire. Test de Coombs de type IgG + C. Traitée seulement par la corticothérapie. Guérison.

OBS. n° 2 : AUG. M.T.

- Née en 1940. Antécédents de maladie rhumatismale avec atteinte mitro-aortique stabilisée sans retentissement hémodynamique. A l'âge de 15 ans, à la suite d'une angine fébrile, installation rapide d'une anémie à 2 000 000 GR/mm³ et un test de CD positif.

Rémission assez rapide sous corticothérapie qui sera interrompue après un an. Rémission complète pendant 8 ans en l'absence de toute thérapeutique.

A l'âge de 23 ans, nouvelle poussée au 8e mois d'une grossesse. Amélioration incomplète sous corticothérapie prolongée durant 4 ans. L'anémie oscille entre 2 et 3 000 000/mm³, mais elle est relativement bien supportée. Le test de Coombs est de type mixte IgG + IgM + C. L'épreuve isotopique au chrome révèle une 1/2 vie des GR à 7 jours et une séquestration splénique pure.

Splénectomie à l'âge de 28 ans. L'anémie est complètement réparée, les tests immunohématologiques sont négatifs depuis trois ans en l'absence de toute thérapeutique.

RESUME : Deux poussées hémolytiques séparées par une rémission complète de 8 ans. La première poussée est rapidement maîtrisée; la seconde est mal contrôlée par la corticothérapie et a duré 5 ans. Test de Coombs de type mixte. Séquestration splénique pure. Splénectomie. Rémission complète depuis 3 ans.

OBS. n°3 : BEN. E.

- Né en 1962. En janvier 1969, à l'âge de 7 ans, apparition brusque d'un tableau de diarrhée, vomissements, asthénie, anorexie et pâleur. Trois jours plus tard, devant une poussée fébrile et le mauvais état général, on découvre : GR = 1 160 000/mm³, réticulocytes = 43 %, microsphérocytes = 75 %, GB = 19 800/mm³, Pl = 292 000/mm³, érythroblastes médullaires = 80 %, résistance osmotique diminuée (HI = 7, HT = 2 gCl Na/l.

Devant l'importance de la microsphérocytose et la baisse de la résistance osmotique, le diagnostic de la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD est envisagé, mais cette hypothèse est éliminée après l'examen immunohématologique révélant un test de Coombs de type IgG. Les recherches virales sont négatives.

L'anémie se répare et le test de Coombs se négative après 15 jours de traitement par Prednisone à 2 mg/kg/j. La corticothérapie est poursuivie pendant 3 mois et arrêtée en avril 1969 après négativation du test à la broméline. Guérison depuis 1 an.

RESUME : Forme aiguë passagère à test de Coombs direct de type IgG, ayant posé le problème diagnostique d'une sphérocytose héréditaire.

OBS. n° 4 : BEN. Fr.

- Né en 1957. Antécédents : scarlatine, rougeole, coqueluche, varicelle.

Vaccinations : variole, DTAB, Polio, coqueluche, BCG.

En juillet 1965, à l'âge de 8 ans 1/2, alors que l'enfant était en parfaite santé, apparition brutale de marbrures cutanées aux membres suivies le lendemain d'un grand syndrome anémique aigu avec fièvre, torpeur entrecoupée d'agitation; pâleur extrême, hémoglobinurie, splénomégalie modérée.

Le décompte des GR est impossible en raison de leur autoagglutination à la température du laboratoire, mais l'hémoglobine est inférieure à 5,8 %, réticulocytes = 7 %, érythroblastes = 27 %, GB = 36 000. Test de CD est positif de type non gamma (C ou IgM + C), le titre des agglutinines froides est élevé au 128e à 4°C et au 64 à 37° ce qui témoigne d'une amplitude thermique très étendue dépassant 37°. Il existe une hémolysine active à 37° et le taux du complément est normal.

Durant 10 jours, le pronostic vital est en jeu. L'hémolyse continue avec la même intensité, malgré le réchauffement de la chambre et la corticothérapie parentérale, et l'enfant sera transfusé par l'équivalent de 7 fois sa masse globulaire théorique sans aucun signe de surcharge circulatoire, ni d'insuffisance rénale.

Après 10 jours, l'hémolyse s'arrête brusquement en même temps que la température se normalise. Les transfusions sont interrompues, la dose de Prednisone peut être réduite.

En août 65, alors que l'anémie, les signes cutanés et la splénomégalie avaient complètement disparus, l'enfant signale une baisse importante de la vision qui est facilement rattachée à une hémorragie bilatérale du corps vitré dont l'étiologie est restée obscure, et qui sera réparée progressivement et complètement deux ans plus tard.

Le test de CD est négatif six mois après l'épisode initial et la corticothérapie est poursuivie à dose dégressive pendant un an et demi. Les recherches étiologiques sont négatives et l'enfant se porte bien pendant deux ans.

En mai 1967, 6 jours après une revaccination anti-variolique, rechute de l'hémolyse avec fièvre à 38°5, obnubilation, discrète splénomégalie, GR = 2 140 000/mm³, réticulocytes = 16 %, le test de CD est négatif. Seuls les tests aux enzymes sont positifs et l'élution révèle un autoanticorps à spécificité indéterminée.

rémission rapide sous corticothérapie qui est supprimée après 4 mois. Les recherches étiologiques sont encore négatives. 3 ans plus tard, l'enfant est en parfaite santé.

RESUME : Observation exceptionnelle d'hémolyse idiopathique avec agglutinines froides chez une fille de 8 ans 1/2. Deux poussées hémolytiques intenses à deux ans d'intervalle. Au décours de la première poussée : hémorragie bilatérales du corps vitré. La 2ème poussée déclenchée par une revaccination anti-variolique. Rémission complète depuis 4 ans.

OBS. n° 5 : CAR. Bern.

- Né en 1958. Antécédents ; rougeole, varicelle. Vaccinations : variole, DT coq., BCG.

A l'âge de 8 ans, une semaine après un épisode grippal, en partant à l'école, l'enfant vomit et se plaint de douleurs abdominales. Deux jours plus tard, apparaît une fièvre à 38°2 avec ictère et urines porto.

GR = 950 000 /mm³, réticulocytes = 7 %, érythroblastes = 177 %, GB = 36 800/mm³. Test de CD positif de type complément. Fragilité osmotique accrue (HI = 7,5, HT = 3,5 g Cl Na/l), hémoglobinurie manifeste. Fer sérique 350 γ/100, Image radiologique d'opacité du champ pulmonaire droit.

Sous corticothérapie associée aux transfusions, l'anémie se répare en un mois. Le test de CD se négative en 15 jours et les tests aux enzymes en 45 jours.

Le titre des anticorps anti-para influenza I passe de 4 à 16 en l'espace de 15 jours.

Trois ans après l'épisode hémolytique, l'enfant reste en rémission complète.

RESUME : Forme hémoglobinurique aiguë passagère à test de CD de type complément. Etiologie grippale ? Guérison depuis 3 ans.

OBS. n° 6 : CO. V.

- Né en 1962. A l'âge de 2 ans, à la suite immédiate d'une angine compliquée d'otite, crise hémolytique avec : fièvre à 40°, asthénie et anorexie, vomissements, hémoglobinurie. GR = 1 100 000/mm³, bilirubine T/L 50/19, test de CD positif de type non gamma (IgM + C), autoagglutination in vitro des hématies entraînant des difficultés de groupage.

Régression de l'anémie après 1 mois de corticothérapie et négativation du test de CD 1 mois après l'arrêt des corticoïdes. 9 mois plus tard, l'enfant est pâle, fatigué, anorexique et présente un syndrome articulaire, fait d'une hydarthrose du genou et une atteinte tibio-tarsienne droite associée à un frottement péricardique et à quelques

troubles électrocardiographiques interprétés comme temoins d'une péri-cardite. V.S. = 11/1^h, fibrine = 5 g/l. Test de Waaler Rose négatif. La recherche de cellules L.E. est négative, mais le titre des facteurs anti-nucléaires est de 1/500 d'aspect moucheté et homogène en immunofluorescence. Dans les 6 années suivantes, le problème est celui d'une arthrite rhumatoïde sans reprise hémolytique traitée par diverses médications (Plaquenil, Indocid, Purinéthol, chloraminophène) et par des infiltrations intra-articulaires d'acide osmique.

RESUME : Crise hémolytique post-angineuse et hémoglobinurique d'apparence passagère à test de CD de type complément, chez un enfant de 2 ans suivie, 8 mois après la rémission totale, d'une arthrite rhumatoïde d'allure chronique avec présence de facteur anti-nucléaire sérique au taux élevé.

OBS. n° 7 : DEB. Cath.

- Née en 1949. A l'âge de 17 ans, à l'occasion d'une altération de l'état général d'installation progressive (asthénie et pâleur) découverte d'un syndrome hémolytique associé aux signes d'une maladie lupique : pâleur, subictère, hépatosplénomégalie, frottement péricardique. GR = 2 370 000/mm³, réticulocytes = 13 %, GB = 6 100/mm³, V.S. = 140 /1^h ; hypergamma-globulinémie à 41 g/l, intéressant les trois immunoglobulines de façon diffuse. Test de CD de type mixte IgG + IgM + C. Eluat de spécificité anti-nl + anti-I. Facteur anti-nucléaire au 1/1000 d'aspect moucheté. Etude isotopique au chrome : 1/2 vie des GR : 5 jours, destruction hépatosplénique à très nette dominance splénique.

L'enfant est soumise à une corticothérapie prolongée associée secondairement à Plaquenil, entraînant la rémission des signes cliniques, de l'anémie et la négativation du test de CD. Après 20 mois de traitement, une tentative d'arrêt thérapeutique provoque la réapparition de l'anémie et la positivité du test de CD qui devient cette fois de type IgG. Reprise du traitement.

4 ans après le début clinique, sous une corticothérapie à dose faible associée au Plaquenil, l'enfant n'est plus anémique mais a un test de CD très nettement positif de type IgG, et le taux de son facteur anti-nucléaire sérique reste élevé.

RESUME : Découverte simultanée des signes de l'hémolyse et de la maladie lupique chez une fille de 17 ans. Modification de la nature de l'auto-anticorps anti-érythrocytes au cours de l'évolution. Abstention de la splénectomie malgré une séquestration splénique prédominante des GR marqués. Bonne réponse à la corticothérapie.

OBS. n° 8 : DEK. M.F.

- Chez une femme multigeste et polytransfusée, une césarienne est pratiquée pour un placenta praevia. Malgré plusieurs transfusions préopératoires (pratiquées sans recherche d'agglutinines irrégulières préalable), l'on assiste dans les dix jours suivants l'intervention non hémorragique à la chute de l'hématocrite et à l'apparition d'une hyperbilirubinémie libre. Deux semaines après l'intervention, le test de CD se révèle positif de type IgG et l'élution montre un anticorps anti- $\bar{c}$ qui existe également à l'état libre dans le sérum. Ce dernier contient en outre des anticorps immuns anti-HLA lymphocytotoxiques et fixant le complément en présence de plaquettes. Le phénotype rhésus de la mère est CCDee.

L'enfant né par césarienne, présente dès l'âge de un jour une diarrhée d'origine indéterminée et développe une anémie à 2 300 CCO GR/mm³, une thrombopénie à 5 000/mm³ qui se répare spontanément en un mois. Le test de CD est positif de type IgG. L'élution révèle un anticorps anti- $\bar{c}$. Les hématies traitées par enzymes sont autoagglutinables. Le sérum de l'enfant contient comme chez sa mère un anti- $\bar{c}$ libre. Son phénotype rhésus est CcDee.

RESUME : Alloanticorps immun anti- $\bar{c}$ responsable d'un accident hémolytique post-transfusionnel chez la mère et d'une hémolyse néonatale chez son enfant. Tableau risquant de simuler une hémolyse autoimmune.

OBS. n° 9 : DEM. Bea.

- Née en 1969; PN = 2 100 g. Examinée à l'âge de un mois pour diarrhée et refus de biberons, hépatosplénomégalie, perte de poids, ictère et purpura **pétéchial**. GR = 2 500 000/mm³, réticulocytes = 230 000/mm³, GB = 17 300/mm³ avec myélémie à 23 %, Pl = 30 000/mm³, Test de CD positif de type complément. La recherche des cellules à inclusions cytomégaliqes est positive à trois reprises dans les urines; la recherche des signes biologiques de la rubéole, de la syphilis et de la toxoplasmose congénitale est négative.

Ce tableau d'infection néonatal profonde est donc rattaché au virus des inclusions cytomégaliqes. Le syndrome hémolytique est traité par la Prednisone à 2 mg/Kg et par une exsanguino-transfusion qui améliorent nettement l'anémie mais laissent persister la thrombopénie.

Deux mois plus tard, on assiste à l'apparition d'une hydrocéphalie évolutive faisant envisager une intervention de dérivation du L.C.R., mais l'enfant est décédée à l'âge de 5 mois et 1/2 dans des circonstances qui n'ont pas été précisées.

RESUME : Hémolyse à test de Coombs positif associée à une thrombopénie au cours d'une maladie des inclusions cytomégaliqes à expression néonatale.

OBS. n° 10 : FOL. Emm.

- Né en 1965. En juin 1968, après cinq jours de fièvre intermittente isolée, traitée sans diagnostic de manière symptomatiques, apparition de pâleur, cyanose des ongles, subictère, douleurs épigastriques et agitation, éruption maculaire sur la face antérieure du tronc et hémoglobinurie. GR = 2 400 000/mm³, réticulocytes = 1,5 %, GB = 13 000/mm³,

Pl = 50 000/mm³. Les recherches virales sont négatives. Bilirubine total = 42 mg/l. Test de CD positif de type complément. Sous un traitement de 2 mg/kg de Prednisone, la réticulocytopénie se répare en une semaine, l'anémie en un mois, les signes immunohématologiques disparaissent également en un mois. La corticothérapie est prolongée pendant 4 mois. Une vaccination de DT polio est pratiquée sans incident un an après l'épisode initial.

La guérison persiste depuis 3 ans.

RESUME : Forme hémoglobinurique aiguë passagère à test de CD de type complément. Guérison depuis 3 ans.

OBS. n° 11 : GOD. Noe.

- Né en 1965. A l'âge de 5 mois, en mai 1966, installation assez rapide d'une symptomatologie faite d'anémie, d'ictère, de purpura et d'une discrète hépatosplénomégalie. GR = 1 600 000/mm³, réticulocytes = 112 000/mm³, GB = 1 600/mm³, Pl = 18 000/mm³. Test de CD positif de type mixte IgG + IgM + C. Bilirubine T/I = 32/16 mg/l. Durant les 20 jours suivants, une érythroblastopénie durable complique l'anémie qui reste inchangée (1 400 000/mm³ malgré une corticothérapie à forte dose (3 mg/kg) et d'abondantes transfusions auxquelles est attribué un accident d'œdème cérébral avec coma et convulsions généralisées. Durant les 2 mois suivants, après réparation de l'érythroblastopénie, l'anémie est partiellement corrigée (3 300 000) et une nouvelle poussée hémolytique et érythroblastopénique est rapidement maîtrisée si bien qu'à la fin septembre, l'hémogramme est presque normal, mais chez cet enfant sous corticothérapie permanente, l'état général reste très déficient. Une diarrhée avec candidose, un syndrome de déshydratation et des désordres hydroélectrolytiques importants seront compliqués d'une bronchopneumonie et emporteront l'enfant après 4 mois d'évolution.

RESUME : Hémolyse autoimmune et thrombopénie chez un enfant de 5 mois. Deux épisodes érythroblastopéniques. Mort par complications thérapeutiques alors que l'hémolyse est réparée.

OBS. n° 12 : GUE. Pie

- Jeune enfant ayant subi une transplantation rénale avec le rein de son frère. Durant les trois jours précédant et les cinq jours suivant l'intervention, l'enfant reçoit une dose quotidienne de 10 ml de sérum anti-lymphocytaire par voie intraveineuse. Chaque injection est suivie d'un clocher fébril durant 3-4 jours et inconstamment de réactions urticariennes. Dans les jours suivants l'intervention, on constate une chute de l'hématocrite de 38 à 18 %. Le test de CD est positif de type complément et les hématies de l'enfant, traitées par enzymes, sont autoagglutinables. L'élution est négative et il n'existe aucun anticorps sérique libre décelable. Dans le sérum anti-lymphocytaire testé, l'on détecte des hétéro-agglutinines froides au titre de 8, des hétéro-hémolysines chaudes et neutres au même titre.

RESUME : Réaction hémolytique et positivité du test de CD liée à l'action des hétéroanticorps contenus dans le sérum anti-lymphocytaire insuffisamment absorbé.

OBS. n° 13 : HEN Joe.

- Né en 1957. Antécédents de deux épisodes ictériques non explorés de un mois. Réapparition de l'ictère en juillet 1966 avec pâleur, splénomégalie. GR = 1 150 000/mm³, réticulocytes = 50 %, érythroblastes = 60 %, GB = 28 400/mm³, Pl = 227 000/mm³, fragilité osmotique accrue (HI = 7,9, HT = 4,7 g Cl Na/l). Test de CD positif de type mixte IgG + IgM + C; spécificité de l'éluat : anti-e. Deux transfusions de 900 ml de culot globulaire s'avèrent inefficaces. Prednisone administré à la dose de 2 mg/kg/j permet la réparation de l'hémolyse en trois semaines avec diminution de la splénomégalie. La corticothérapie est arrêtée, 20 jours après l'extinction des signes d'hémolyse, et de la négativation du test de CD alors que les tests aux enzymes sont encore positifs.

Deuxième poussée six mois plus tard en février 1967 avec asthénie, douleurs de l'abdomen et des membres inférieurs, importante splénomégalie. GR = 1 500 000/mm³, réticulocytes = 84 %, érythroblastes = 125 %, GB = 18 000/mm³, Pl = 240 000/mm³. Test de CD positif de type IgG, spécificité de l'éluat anti-Hr + Hr₀. Nouvelle rémission complète après 2 mois de corticothérapie qui sera maintenue pendant une année pour être supprimée en mars 1968.

Troisième poussée en juin 1969, après 2 mois de corticothérapie, la rémission clinique hématologique, immunologique est obtenue, mais on assiste à l'apparition d'arthralgies fugaces avec tuméfaction des chevilles et des genoux, d'épisodes subfébriles et des signes d'hypercorticisme. Les recherches répétées de cellules LE sont négatives et la recherche de facteurs anti-nucléaires donne un résultat douteux au 1/10. Devant l'intolérance aux corticoïdes, la Prednisone est arrêtée après 4 mois et remplacée par de l'Immuran (150 mg/j) que l'enfant prend actuellement depuis 1 an, alors qu'elle est en rémission complète.

RESUME : Trois poussées hémolytiques corticosensibles chez une fille de 9 ans. Arrêt prématuré de la corticothérapie lors de la première poussée. Modification de la nature de l'autoanticorps qui de type mixte devient de type IgG. Signes avant coureurs d'une future maladie de système.

OBS. n° 14 : JAQ. Mon.

- Née en 1949. Antécédents : varicelle, rougeole, bronchopneumonie, Vaccinations : variole, DTAB Poliomyélite.

A l'âge de 14 ans, anémie d'installation progressive oscillant entre 1,900 000 et 2 900 000 GR/mm³ s'accompagnant d'une leucopénie modérée 3 150 /mm³. Traitement sans succès par extraits hépatiques fer et vitamine B 12 pendant 8 mois. Le diagnostic est porté 8 mois plus tard en décembre 1964. Le tableau est le suivant : GR = 1 980 000/mm³, réticulocytes = 40 %, GB = 5.000/mm³, Pl = 134 000/mm³, test de CD positif de type mixte. Spécificité de l'anticorps élué = anti-Hr.

Présence d'allo-anticorps anti-Mia, anti-Mg, anti-Wra, faible positivité des réactions de floculation de la syphilis, augmentation modérée des IgG à l'immunoélectrophorèse.

Rémission rapide de l'anémie après 1 mois de corticothérapie, mais persistance des troubles immunohématologiques. Deuxième poussée en juillet 1964, réparée après 1 mois de corticothérapie. Troisième poussée en mars 1965, avec fièvre modérée et intermittente, douleurs scapulaires bilatérales, aspect cortisonique, découverte d'anticorps anti-noyau au 1/500. Absence d'anticorps anti-DNA. Ex. isotopique au chrome : $1/2 \text{ vie} = 10 \text{ j.}$, séquestration splénique prédominante.

Splénectomie le 28-4-65, entrainera la rémission de l'hémolyse durant le reste de l'évolution. Août 1966 : douleurs articulaires diffuses, érythème cutané lupoïde, oedème des articulations des extrémités : atteinte rénale avec hématurie, protéinurie, leucocyturie, recherche positive de cellules LE, d'anticorps anti-DNA. La corticothérapie et l'azothioprine seront administrées à forte dose mais les complications hépatiques, osseuses et septicémiques entraînent le décès à l'âge de 18 ans.

RESUME : Hémolyse d'évolution intermittente chez une fille de 14 ans. LED associé dès la première poussée et confirmé lors des poussées ultérieures séquestration splénique prédominante, splénectomie, rémission de l'hémolyse mais aggravation de la maladie lupique et mort par complications thérapeutiques et septicémiques.

OBS. n° 15 : JEA. Sté.

- Né en 1962. A l'âge de 2 ans, en mai 1964, apparition un mois après une varicelle d'un purpura thrombopénique sans anémie avec GB = 3 200/mm³ et Pl = 60 000/mm³. La recherche d'anticorps anti-plaquettes et anti-érythrocytes est négative. La durée de vie des plaquettes est de 2 jours et la séquestration est surtout splénique. Après 9 mois d'abstention thérapeutique, devant la persistance de la thrombopénie, l'enfant est soumis pendant 2 mois à une corticothérapie qui entraîne la rémission complète durant 1 an $1/2$.

Une seconde poussée thrombopénique en novembre 1966, sera rapidement corrigée par la corticothérapie.

En juin 1967, apparition brutale d'un syndrome anémique intense avec GR = 1 700 000/mm³, réticulocytes = 12 %, érythroblastes = 7 %, sans leucothrombopénie. Le test de CD est cette fois positif de type IgG et l'anticorps élué est de spécificité anti-Hr. Un mois plus tard, sous corticothérapie, l'anémie est complètement réparée et l'examen immuno-hématologique est négatif.

En août 1968, un nouvel examen isotopique confirme la topographie splénique de la séquestration plaquettaire, une splénectomie "à froid" est pratiquée en octobre 1969, à l'âge de 7 ans. La rate pèse 140 g. Elle est hyperfonctionnelle et inflammatoire sans signe de spécificité. La rémission persiste depuis 2 ans.

RESUME : Syndrome d'EVANS de type idiopathique. Deux poussées thrombopéniques suivies d'une crise hémolytique à test de CD positif, cortico-sensibilité nette. Séquestration splénique de plaquettes. Splénectomie. Rémission depuis 2 ans.

OBS. n° 16 : LET. Val.

- Né en 1967. En mai 1968, à l'âge de 8 mois, constatation 10 jours après le début d'une angine pultacée, d'un syndrome d'anémie profonde avec pâleur, subictère, splénomégalie et GR = 1 600 000/mm³, réticulocytes = 26 %, érythroblastes = 7 %, GB = 36 500/mm³, bilirubine T/I. = 23/15 mg/l; fer sérique = 300 γ/100, fragilité osmotique accrue (HI = 7, HT = 4,9 g/l Cl Na). Test de CD positif de type mixte IgG + IgM + C. Les 4 premiers jours, l'enfant reçoit 5 x 200 ml de culot globulaire. Devant l'inefficacité totale des transfusions, une corticothérapie est commencée par la Prednisone à 3 mg/Kg/j. Après un mois de traitement, l'anémie est réparée mais le test de CD reste très positif. La posologie est alors réduite, l'hémolyse reprend immédiatement obligeant à revenir aux doses antérieures. Deux mois plus tard, une seconde tentative d'arrêt thérapeutique est suivie d'une nouvelle poussée qui malgré l'hypercorticisme devenu gênant sera traitée par la Prednisone dont la posologie ne sera réduite que très progressivement et après la négativation des tests immuno-hématologiques obtenue en janvier 1969. La Prednisone est arrêtée en juin 69. La rémission clinique et biologique dure depuis 2 ans.

RESUME : Hémolyse chronique idiopathique chez un enfant de 8 ans. Inefficacité des transfusions. Corticosensibilité. Reprise du processus hémolytique après réduction prématurée de la posologie. Rémission depuis 2 ans.

OBS. n° 17 : MAL. Far.

- Né en 1967. Vaccinations : variole, DT coq., BCG.

A l'âge de 2 ans, apparition brusque d'un syndrome d'agitation, insomnie, vomissements et déshydratation entraînant l'hospitalisation. A l'examen, on constate la pâleur extrême, l'absence de fièvre et d'hémoglobinurie.

GR = 880 000, réticulocytes = 40 %, GB = 12 800, Pl = 240 000, Bilirubine T/I. = 27/8, fer sérique = 365 γ /100. Le test de CD est positif de type IgG, la spécificité de l'autoanticorps élué est l'anti-D.

L'enfant reçoit 2 transfusions et 2 mg/kg/j de Prednisone. L'anémie se répare en un mois et les signes immuno-hématologiques disparaissent en 2 mois. La corticothérapie est poursuivie pendant 4 mois.

La guérison persiste depuis 3 ans.

RESUME : Forme aiguë passagère à test de CD de type IgG à spécificité anti-D, tableau trompeur de début. Guérison depuis 3 ans.

OBS. n° 18 : PRE. Mic.

- Né en 1954. Antécédents : oreillons, coqueluche. Vaccinations : variole, DT coq., polio.

Début clinique de la maladie en décembre 1964, avec asthénie, douleurs articulaires et osseuses, splénomégalie modérée, VS accélérée à 76/l^h et apparition secondaire d'une anémie à 3 700 000/mm³ sans leucothrombopénie, qu'accompagne une hypergammaglobulinémie à 29 g/l, puis à 38 g/l.

Le diagnostic porté en mai 1965 à l'occasion d'une poussée anémique intense avec : pâleur, subictère, splénomégalie très importante avec réaction pleurale gauche, hépatomégalie modérée; GR = 1 800 000/mm³, réticulocytes = 11,5 %, GB = 16 400/mm³, Pl = 100 000/mm³. Test de CD positif de type IgG, spécificité de l'éluat = anti-Hr + Hr₀, recherche du facteur anti-nucléaire montre des résultats douteux au 1/10 en

immunofluorescence. Durant les deux mois suivants, malgré les transfusions, et une corticothérapie à dose forte 2-3 mg/Kg/j, l'anémie reste importante (2 100 000 - 2 700 000 GR/mm³) malgré une compensation médullaire active (réticulocytes = 26 à 40 %) l'on assiste à plusieurs poussées de déglobulisation avec fièvre et douleurs de l'hypocondre gauche. Etude isotopique : 1/2 vie des GR marqués : 2,5 jours, séquestration essentiellement splénique. La splénectomie est pratiquée en juillet 1965. La rate pèse 800 g et elle est le siège d'infarctus multiples. Dix jours après la splénectomie, l'anémie est réparée (GR = 4 100 000/mm³) avec une réticulocytose normale (0,5 %). La Prednisone est arrêtée 20 jours après l'intervention malgré la positivité persistante du test de CD.. Un mois après l'arrêt des corticoïdes, rechute de l'hémolyse avec de nouveau GR = 150 000/mm³, réticulocytes à 25 % sans leuconeutropénie. Cette poussée est rapidement contrôlée sans aucune transfusion, par une corticothérapie de 1 mg/Kg/j, qui sera prolongée à dose dégressive pendant un an, et qui sera supprimée 9 mois après la réparation totale de l'anémie.

En avril 1969, trois ans après l'épisode initial l'enfant se plaint toujours de douleurs abdominales et de talalgies intermittentes. L'accélération de la V.S., l'hypergammaglobulinémie et la positivité du test de CD persistent malgré l'absence de tout signe d'hémolyse. La recherche des facteurs anti-nucléaires est alors franchement positive au 1/100, mais les anticorps anti-ADN et anti-nucléoprotéines ne sont toujours pas détectables. L'étude immuno-hématologique de la famille est négative.

En 1970, absence d'anémie mais persistance des anomalies biologiques précurseurs d'une maladie lupique très probable.

RESUME : Constataction simultanée chez une fille de 10 ans, d'une hémolyse à test de CD de type IgG, des douleurs ostéoarticulaires, d'une accélération de la V.S. et d'une hypergammaglobulinémie. Hémolyse rebelle au traitement corticoïde ; séquestration splénique prédominante des GR marqués : splénectomie, rate présentant de multiples foyers infarctoïdes, rémission rapide de l'hémolyse, rechute après l'arrêt prématuré des corticoïdes. Contrôle facile de cette rechute; rémission dure depuis cinq ans sans aucun traitement. POSitivité persistante de la recherche de facteurs anti-nucléaires.

OBS. n° 19 : PRO. De.

- Né en 1967, sans antécédents notables. A l'âge de 18 mois, le 11-10-1968, à la suite d'une rhinopharyngite, on constate une atteinte rénale sans anémie : GR = 4 100 000, réticulocytes = 1 %, P1 = 29 000/mm³. De nombreuses hématies à l'examen du culot urinaire, protéinurie, urée sanguine = 0,39. Le lendemain, apparaît une anémie et une thrombopénie discrète : GR = 2 300 000/mm³, avec de très nombreux schizocytes, réticulocytes = 1 %, bilirubine totale = 25 mg/l, GB = 7 000/mm³, P1 = 130 000/mm³. Il existe une hématurie macroscopique avec oligurie (180 ml/24 h, puis 60 ml/24 h). Le test de CD est positif de type complément. Les tests aux enzymes et l'élution sont négatifs. Le 16-10-1968, après trois transfusions, l'enfant reste pâle subictérique et fatigué, l'anémie est partiellement réparée (GR = 3 400 000/mm³) sans aucune déformation érythrocytaire : réticulocytes = 7,5 %, GB = 19 800/mm³ et P1 = 220 000/mm³. La diurèse est basse, la protéinurie est très discrète 0,02 g/24 h, l'urée sanguine est normale, aucune perturbation des facteurs de l'hémostase n'est trouvée. Sous une héparinothérapie de cinq jours, la diurèse reprend, mais l'anémie ne sera complètement réparée que 2 mois plus tard. Une biopsie rénale chirurgicale faite un mois après l'épisode initial ne révèle aucune anomalie histologique. Les recherches d'une étiologie virale sont négatives. La guérison persiste depuis 2 ans.

RESUME : Forme aiguë d'hémolyse autoimmune associée à une atteinte rénale passagère ayant posé le problème d'une microangiopathie à symptomatologie dissociée. Bonne réponse à l'héparinothérapie. Guérison.

OBS. n° 20 : RAM. Fat.

- Né en 1961. Souffrance néonatale, microcéphalie, cataracte bilatérale, hypertrophie du clitoris. A l'âge de 4 ans, en août 65, tableau aigu d'anémie profonde et ictère fébrile avec GR = 860 000 /mm³, GB = 15 400/mm³, bilirubine indirect = 145 mg/l, réticulocytes = 15 %, érythroblastose médullaire = 68 %, fer sérique = 230 γ/100. Test de CD positif de type mixte IgG + IgM + C, éluats à spécificité anti-Hr et Hr₀. Dans les 45 jours suivants, une corticothérapie à dose massive par

voie parentérale et per os et une énorme quantité de transfusions au rythme moyen de 300 ml de culot globulaire tous les trois jours sont utilisés contre la menace vitale de l'anémie qui reste cependant profonde et incontrôlable. L'étude isotopique montre que 50 % de la masse sanguine est détruite en moins de 24 heures et que la séquestration splénique est prédominante. Une splénectomie "précocée" est donc pratiquée le 22-9-65. La rate pèse 320 g et présente une réticulofibrose diffuse avec disparition presque totale de la pulpe blanche, mais sans aucun caractère tumoral. On palpe des calculs biliaires au niveau de la vésicule qui est laissée en place étant donné l'état précaire de l'enfant.

Le foie révèle histologiquement une importante surcharge ferrique. Les suites immédiates de la splénectomie ne sont pas encourageantes. En effet :

- 1) bien que le test de CD se soit négativé, l'hémolyse persiste comme le prouve l'inefficacité des transfusions presque quotidiennes.
- 2) Une érythroblastopénie durable, déjà annoncée avant l'intervention aggrave l'anémie qui est cependant moins dramatique qu'avant la splénectomie. Elle durera deux mois pendant lesquels les transfusions seront nécessaires.
- 3) Un ictère intense d'allure mixte inflammatoire et rétentionnel pose le problème d'une intervention sur les voies biliaires à laquelle on préfère renoncer.
- 4) Une phlébothrombose de la veine fémorale qui existait déjà avant l'intervention, une ostéoporose diffuse avec nécrose de la tête fémorale et un diabète cortisonique.

L'enfant est gardé sous corticothérapie à laquelle on associe de l'azathioprine 1 mois après la splénectomie. En novembre 1965, après une dépression médullaire de deux mois, l'érythroblastopénie se répare permettant l'espacement et l'arrêt définitif des transfusions, et la remontée du chiffre des GR à un taux normal. La rémission complète et stable dure depuis un an après l'arrêt de toute thérapeutique, toutes les recherches étiologiques et l'enquête familiale sont restées négatives.

RESUME : Hémolyse chronique idiopathique, d'allure rebelle et dramatique chez une fillette de 4 ans, débile (QI = 58-60) et microcéphale . A reçu sans bénéfice apparent une énorme quantité de transfusions en l'espace de quatre mois équivalent à plus de vingt fois sa masse globulaire théorique. Splénectomie d'urgence est suivie d'une période érythroblastopénique de 2 mois ne permettant pas de juger de l'efficacité réelle de l'intervention d'autant qu'elle sera suivie d'un traitement par l'azathioprine. Rémission complète obtenue trois mois après la splénectomie dure depuis un an sans aucun traitement. Complications multiples : lithiase vésiculaire, ostéoporose et nécrose de la tête fémorale, phlébothrombose de la veine fémorale.

OBS. n° 21 : SAL. Dom.

- Deuxième enfant d'une mère de 28 ans, l'enfant est hospitalisé à l'âge de 18 jours pour vomissements, agitation et perte de poids. Il paraît "fatigué", pâle, mais non ictérique. Il présente une anémie profonde GR = 2 220 000/mm³, une réticulocytose à 12 %, une bilirubinémie T/I. = 5/4 mg/l. Le test de CD est positif de type IgG et les hématies traitées par enzymes sont autoagglutinables. Le sérum ne contient pas d'anticorps libre. L'élution n'est pas pratiquée. Le groupe sanguin de l'enfant est 0 rhésus positif. Par "précaution" le sang de la mère est examiné; elle est de groupe 0 rhésus négatif ccddee, et son sérum contient un anticorps anti-D. L'enfant reçoit deux transfusions de 40 à 50 ml. L'anémie se répare très rapidement.

RESUME : Forme anémique pure d'incompatibilité rhésus foetomaternelle qui aurait pu être provisoirement confondue avec une hémolyse auto-immune si l'examen immunologique n'avait été complet.

OBS. n° 22 : SAN. Isa.

- Née en 1965. Antécédents : rougeole, Vaccinations : variole, DT Polio. A l'âge de 16 mois, au décours d'une angine fébrile compliquée d'otite bilatérale, l'on découvre : pâleur importante, urines rouges, discrète

hépatosplénomégalie, souffle systologique. GR = 2 500 000/mm³, réticulocytes = 12,6 %, GB = 13 000/mm³, Pl = 330 000/mm³. Test de CD positif de type complément. Atteinte rénale avec oligurie = 100 ml. Protéinurie = 35 g/l, Hématurie = 3 750 000/min., leucocyturie = 11 750/min., cylindrurie granuleuse, urée sanguine = 0,80 g/l. Clearance de l'urée = 19 ml, Clearance créatinine = 3 mg/Kg/j. Dix jours plus tard, la protéinurie est diminuée = 1,8 g/l, mais l'hématurie persiste, de nombreux polynucléaires altérés apparaissent dans les urines et l'on isole un entérocoque à l'uroculture. Un mois après le début, l'hémolyse est partiellement réparée GR = 3 970 000/mm³ avec cependant 7,4 % de réticulocytes, le test de CD est négatif, l'hémoglobininurie a disparu. Le bilan urinaire est nettement amélioré. La corticothérapie est arrêtée après deux mois de traitement. L'hématurie et la protéinurie disparaissent après un an. La guérison hématologique et rénale persiste depuis 3 ans.

RESUME : Hémolyse aiguë à test de CD de type complément survenue au décours d'une angine fébrile et associée à une glomérulonéphrite sans séquelles. Coïncidence ou liaison pathogénique ?

OBS. n° 23 : SIM.J.Ph.

- Née en 1957. Antécédents : varicelle, rougeole, oreillons. Vaccinations : variole, DT coq., Polio, BCG.

A l'âge de 9 ans, en décembre 1966, constatation fortuite d'une anémie à 3 000 000/mm³ associée à une splénomégalie modérée.

Traitement sans succès pendant 3 mois par Vit. B₁₂ fer, Vit. C. Le diagnostic est porté en mars 1967. Le tableau est le suivant : Pâleur, subictère, discrète splénomégalie. GR = 2 700 000/mm³, GB = 3 650/mm³, Pl = 240 000/mm³, réticulocytes = 31 %, Bilirubine T/I = 31/16, érythroblastose médullaire = 62,5 %. Test de CD positif de type mixte IgG + IgM + C.

Trois mois de corticothérapie améliorent l'hémolyse sans réparer complètement l'anémie et sans entraîner la négativation du test de CD. En décembre 1967, trois semaines après l'arrêt de Prednisone, nouvelle poussée hémolytique avec réapparition de la splénomégalie.

Reprise de la corticothérapie durant une année provoque une réparation partielle de l'anémie (2 600 000/mm³ à 3 200 000/mm³) mais aussi un aspect cushingoïde et des douleurs osseuses. Etude isotopique au chrome: 1/2 vie des GR : 5 jours. Destruction rigoureusement splénique des GR marqués. Splénectomie en décembre 1968 retire une rate de 600 g montrant des signes d'hyperplasie fonctionnelle sans spécificité. Un an après la splénectomie, l'anémie est réparée, toute corticothérapie est interrompue mais le test de CD reste positif et il est de type IgG+ C.

RESUME : Hémolyse chronique idiopathique ayant évolué pendant deux années avec corticosensibilité partielle et corticodépendance. Test de CD de type IgG + IgM + C, puis IgG + C, séquestration splénique exclusive des GR marqués. Réparation stable de l'hémolyse depuis un an après la splénectomie, mais persistance de la positivité du test de CD.

B I B L I O G R A P H I E

1. ALAGILLE D., TRON P., TUPIN J., CHARLAS J. : Erythroblastopénie aiguë avec test de Coombs passagèrement positif chez deux enfants porteurs d'une sphérocytose héréditaire.- Arch.Franç.Péd., 23, 313, 1966.
2. ALGOOD J.W., CHAPLIN H. : Idiopathic acquired autoimmune hemolytic anemia. A review of 47 cases treated from 1955 through 1965.- Amer.J.Med., 43, 2, 254, 1967.
3. AMZEL R., HIRSZFELD L. : Über die Kälteagglutination der roten Blutkörperchen.- Z. Immun. Forsch., 43, 526, 1925.
4. ANGEVINE C.D., BURTON R.A., BARNETT E.V. : A cold agglutinin of the IgA class.- J.Immun., 96, 578, 1966
5. BARDANA E., BAYRACKI C., PIROFSKY B., HENJYOJI H. : The use of heparin in autoimmune hemolytic disease.- Blood, 35, 377, 1970.
6. BAUMAN A., SWISHER S. : Hyporegenerative process in hemolytic anemia.- Seminars in Hematology, 4,3, 265, 1967.
7. BEST W., DARLING D. : A critical look at the splenectomy - S.L.E. controversy. Med. Clin. N. Amer., 46, 19, 1962.
8. BILLINGHAM R. : Immune tolerance and autoimmune disease .- 2d annual meeting of the Amer. Soc. Hemat. St Louis, nov, 23, 1959.
9. BLAJCHMAN M., DACIE J.V., HOBBS J., PETTIT J., WORLLEDGE S. : Immunoglobulins in warm type autoimmune haemolytic anaemia.- Lancet 2, 340, 1969.
10. BLAJCHMAN M.A. : Tissue antibodies in idiopathic autoimmune haemolytic anaemia.- Clin. Exp. Immunol., 8, 741, 1971.
11. BLAKER F., FISCHER K. : Dermatomyositis und autoantikörper Anämie bei schweren antikörpermangel Syndromen.- Mschr. Kinderheilk. 115, 453, 1967.
12. BONHAM-CARTER R., CATHIE I., GASSER C. : Aplastische Anämie (chronische erythroblastophtise) bedingt durch Autoimmunisierung.- Schweiz.Med. Wschr., 84, 1114, 1954.
13. BOORMAN K.E., DODD B.E., LOUTIT J.F. : Haemolytic icterus (acholuric jaundice) congenital and acquired.- Lancet i, 812, 1946.
14. BORNE Von DEM., ENGELFRIET C.P. : Autoimmune haemolytic anaemias. II. Warm haemolysins, serological and immunochemical investigation and ⁵¹Cr studies.- Clin. Exp. Immunol., 4/3, 333, 1969.

15. BRAIN M.C., DACIE J.V., HOURIHANE D. : Microangiopathic haemolytic anaemia : the possible role of vascular lesions in pathogenesis.- Brit. J. Haemat., 8, 358, 1962.
16. BRETON A., WALBAUM R., BONIFACE L., GOUDERAND M., DUPONT A. : Lymphocytophtisie avec dysgammaglobulinémie chez un nourrisson.- Arch.Franç. Péd., 20, 131, 1963.
17. BRILL I.C. : Acute febrile anaemia, a new disease ?.- Arch.Intern.Med., 37, 244, 1926.
18. BULL G.M., JOEKES A.M., LOWE K.G. : Acute renal failure following intravascular hemolysis.- Lancet 2, 114, 1957.
19. BURMEISTER J. : Über paroxysmale Hämoglobinurie und Syphilis; zugleich ein Beitrag zum Problem der Erkältungskrankheiten.- Z. Klin. Med. 92, 19, 1921.
20. BURNET M. : Implications for autoimmune disease in man of studies on NZB mice and their hybrids.-I- Autoimmune hemolytic anemia.-II- Renal and thymic disease.- III -Genetics and pathogenesis of autoimmune disease.- J.Roy. Inst. Public Health, 29 : 87, 95, 104, 1966.
21. CAHALANE S.F., HORNE R.C. : Thrombotic thrombocytopenic purpura of long duration.- Amer.J.Med., 27, 333, 1959.
22. CARAPELLA DE LUCA E., DI PIETRO G., MALAGUZZI VALERI O., PURPURA M. : Presentazione di 14 casi di anemia emolitica autoimmune in età pediatrica Minerva Pediatrica, 9, 611, 1967.
23. CASSI E., BOMBARA R., CURLETTO R. : Sferocitosi ereditaria : un caso con sovrapposizione di emolisi anticorpale.- Prog. Med., 17, 239, 1961.
24. CASTLEMAN B. : Case records of the Massachusetts General Hospital.- New England J. Med. 267, 612, 1962.
25. CELANO M.J., LEVINE P. : Anti-LW specificity in autoimmune acquired hemolytic anemia.- Transfusion (Philadelphia) 7, 265, 1967.
26. CHAUFFARD M.A., TROISIER J.- Anémie grave avec hémolysine dans le sérum; ictère hémolysinique.- Sem.Méd. (Paris), 28, 345, 1959.
27. CHAUFFARD M.A., VINCENT C. : Hémoglobinurie hémolysinique avec ictère polycholique aigu.- Sem. Méd. (Paris), 29, 601, 1909.
28. COLLEY E.W. : Paroxysmal cold haemoglobinuria after Mumps.- Brit.Med. J., 1, 1552, 1964.
29. COOMBS R.R.A., MOURANT A.E. : On certain properties of anti sera prepared against human serum and its various protein fractions : their use in the detection of sensitization of human red cells with incomplete Rh antibody, and on the nature of this antibody.- J. Path.. Bact., 59, 105, 1947.

30. COOMBS R.R.A., MOURANT A.E., RACE R.R. : A new test for the detection of weak and "incomplete" Rh agglutinins.- Brit. J. Exp. Path., 26, 255, 1945.
31. CORDOVA M.S., BAEZ-VILLASENOR J., MENDEZ J., CAMPOS E. : Acquired hemolytic anemia with positive antiglobulin test in mother and daughter. - Arch. Intern. Med., 117, 692, 1966.
32. CORLEY C.E., LESSNER H.E., LARSEN W. : Azathioprine therapy of autoimmune diseases.- Amer. J. Med., 41, 404, 1966.
33. CROSBY W., RAPPAPORT H. : Autoimmune hemolytic anemia.- I - Analysis of hematologic observations with particular reference to their prognostic value. A survey of 57 cases.- Blood, 12, 42, 1957.
34. CROUCHER B.E.E., CROOKSTON M.C., CROOKSTON J.H. : Delayed haemolytic transfusion reaction simulating autoimmune haemolytic anemia.- Vox Sang., 12/1, 32, 1967.
35. CUTBUSH M., MOLLISON P.L. : Relation between characteristics of blood group antibodies in vitro and associated patterns of red cell destruction in vivo. Brit.J. Haemat., 4, 115, 1958.
36. DACIE J.V. : The haemolytic anaemias congenital and acquired part 2 The autoimmune anaemias. - 2d Edition, Churchill London.
37. DACIE J.V., WORLLEDGE S.M. : Autoimmune hemolytic anemias.- in Progress in Hematology, VI, 82, 1969.
38. DAMESHEK W., KOMNINOS Z.D. : The present status of treatment of autoimmune hemolytic anemia with ACTH and cortisone.- Blood, 11, 648, 1956.
39. DAMESHEK W., SCHWARTZ S. : Acute hemolytic anemia.- Medicine (Baltimore) 19, 231, 1940.
40. DAMESHEK W., SCHWARTZ S. : Hemolytic mechanisms.- Ann. N.Y. Acad. Sci., 77 589, 1959.
41. DAMESHEK W., SCHWARTZ S.O. : Hemolysins as the cause of clinical and experimental hemolytic anemias.- Amer. J. Med. Sci., 196, 769, 1938.
42. DAMESHEK W., REEVES W.H. : Exacerbation of lupus erythematosus following splenectomy in idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia.- Amer.J.Med., 21, 560, 1956.
43. DARNBOROUGH J.- A unique case of autoimmune erythrocyte sensitization.- Brit.Med. J., ii, 1451, 1958.
44. DAUSSET J., COLOMBANI J.-: The serology and the prognosis of 128 cases of autoimmune hemolytic anemia.- Blood 14/12, 1280, 1959.

45. DAUSSET J., COLOMBANI J., CANLORBE P., LELONG M. : Sur le cas d'anémie hémolytique aiguë de l'enfant avec présence d'une hémolysine immunologique et d'un pouvoir anti complémentaire du sérum.- *Le Sang*, 28, 351, 1957.
46. DAVID J.K., MINOT A.S. : Hemolytic anemia in infancy. Report of a case with demonstration of hemolytic activity of serum.- *Amer.J.Dis. Child.*, 68, 327, 1944.
47. DENYS P., BROUKE J. Van DEN. : Anémie hémolytique acquise et réaction de Coombs.- *Arch.Franç.Péd.*, 4, 205, 1947.
- 48.-DESARNAUTZ M. : L'anémie hémolytique par autoanticorps chauds chez le nourrisson.A propos de 6 cas personnels.- Thèse 1966, Lyon.
49. DOBBS C.E. : Familial autoimmune hemolytic anemia.- *Arch.Intern.Med.*, 116, 273, 1965.
50. DREYFUS B. : Rôle probable d'un facteur héréditaire dans le déterminisme de certaines anémies hémolytiques par autoanticorps.- *Nouv.Rev.Fr.Hémat.*, 4, 669, 1964.
51. DYBKJAER E., KISSMEYER NIELSEN F. : Enzyme reacting specific autoantibodies in individuals showing no signs of autoimmune haemolytic anaemia.- *Vox Sang.* 12, 429, 1967.
52. ENGELFRIET C.P., BORNE A.E.G., VAN GIESSEN M., BECKERS D., VAN LOGHEM J.J. : Autoimmune hémolytic anaemias. -I- Serological studies with pure anti immunoglobulin reagents.- *Clin. Exp. Immunol.*, 3, 605, 1968.
53. ENGELFRIET C.P., PONDMAN K.W., WOLTERS G., BORNE A.E.G., BECKERS D., MISSET GROENVELD G., VAN LOGHEM J.J. : Autoimmune haemolytic anaemias. -III - : preparation and examination of specific anti sera against complement components and products and their use in serological studies.- *Clin. Exp. Immunol.* 6/5, 721, 1970.
54. EVANS R.S., WEISER R.S. : The serology of autoimmune hemolytic disease, observations on forty one patients.- *Arch. Intern. Med. (Chicago)*, 100, 371, 1957.
55. FIALKOW P.J., FUDENBERG H., EPSTEIN W.V. : Acquired antibody hemolytic anemia and familial aberrations in gammaglobulins. - *Amer. J. Med.*, 36, 188, 1964.
56. FILITTI-WURMSER S., JACQUOT ARMAND Y. : Etude quantitative de l'iso-hémagglutination.- *C.R. Soc.Biol.* 140, 469, 1964.
57. FISON T.N. : Acute glomerulonephritis in infancy.- *Arch. Dis. Child.*, 31, 101, 1956.
58. FRIMMER D., CREGER W.P. : Heparin and hemolytic anemia.- *Amer.J.Med. Sci.*, 259, 412, 1970.

59. FUDENBERG H.H. : Immunologic deficiency, autoimmune disease and lymphoma : observations, implications and speculations.- *Arthr.& Rhumat.*, 9/3, 464, 1966.
60. FUDENBERG H., GERMAIN J.L., KUNKEL H. : The occurrence of rheumatoid factor and other abnormalities in families of patients with agammaglobulinemia .- *Arthr. & Rhumat.*, 5, 565, 1962.
61. FUDENBERG H., SOLOMON A. : "Acquired agammaglobulinemia" with autoimmune hemolytic disease : graft versus host reaction ?.- *Vox Sang.*, 6, 68, 1961.
62. GAJDOS A., JOSEPH R., GAJDOS TOROK M., JOB J.C., CORBIN J.L. : Porphyrie cutanée, manifestations hématologiques et infections répétées chez un jeune enfant.- *Rev.Fr.Et.Clin.Biol.*, 8, 386, 1963.
63. GASSER C. : Die hämolytische Syndrome in Kindesalter (p. 139 cas n° 46).- Georg. Thieme Stuttgart, 1951.
64. GASSER C., GAUTIER E., STECK A., SIEBENMANN R.E., DECHSLIN R. : Hämolytisch-Urämische Syndrome : bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien.- *Schweitz.Med. Wschr.*, 85 : 905, 1955.
65. GERBAL A., HOMBERG J.C., ROCHANT H., PERRON L., SALMON Ch. : Les autoanticorps d'anémies hémolytiques acquises.- I - Analyse de 234 observations.
- II - Nature, spécificité, intérêt clinique et mécanismes de formation.- *Nouv.Rev.Fr.Hémat.*, 8, 155 et 351, 1968.
66. GILLILAND B.C., BAXTER M.D.E., EVANS B.S. and R. : Red cell antibodies in acquired hemolytic anemias with negative antiglobulin serum tests.- *New Engl. J. Med.* 285: 252, 1971.
67. GOLDBERG A., HUTCHISON H., Mac DONALD E. : Radiochromium in the selection of patients with haemolytic anaemia for splenectomy.- *Lancet* i, 109, 1966.
68. GOLDBERG L.S., FUDENBERG H.H. : Warm antibody hemolytic anemia; prolonged remission despite persistent positive Coombs test.- *Vox Sang.*, 15/6, 443, 1968.
69. GOLDMAN A. et al. : Thymic aplasia, lymphoma and dysgammaglobulinemia, hyper γ A, normo γ M, hypo γ G, A γ D and γ E globulinemia plasmocytosis, normal delayed hypersensitivity, severe allergic reaction and Coombs positif anemia.- *Pediatrics* 39, 348, 1967.
70. GOOD R., KELLY W., ROTSTEIN J., VARCO R. : Immune deficiency diseases, agammaglobulinemia, hypogammaglobulinemia, Hodgkin's disease and sarcoidosis.- *Progr. Allerg.* 6, 187, 1962.
71. GOOD R.A., PETERSEN R., MARTINEZ C., SUTHERLAND D., KELLUM M., FINSTAD J. : The thymus in immunobiology with special reference to autoimmune disease.- *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 142, 73, 1965.

72. GUERRA L., NAJMAN A., HOMBERG J.C., DUHAMEL G., ANDRE R. : Autoanticorps multiples au cours d'une maladie de Hodgkin : interprétation d'une érythroblastopénie.- N.R.F. Hématol., 9,5, 601, 1969.
73. HABIBI B., NAJEAN Y. : Intérêt pratique de l'étude de la cinétique érythrocytaire par marquage au ^{51}Cr in vitro dans les anémies hémolytiques auto-immunes.- Press. Med. 79, 19, 857, 1971
74. HALPERIN I., MINOGUE W., KOMNINOS Z. : Autoimmune hemolytic anemia and myasthenia gravis associated with thymoma.- New Engl. J. Med. 275, 663, 1966.
75. HART M. Van der, GIESSEN M. Van der, VEEK M. Van der, PEETOM F., VAN LOGHEM J.J.- Immunochemical and serological properties of biphasic haemolysins.- Vox Sang. 9, 36, 1964.
76. HARTMAN M. : Reversal of serologic reactions by heparin. Therapeutic implications.- Ann. Allergy 22, 313, 1964.
77. HARVEY A.M. et al. : Systemic lupus erythematosus : review of the literature and clinical analysis of 138 cases.- Medicine (Baltimore) 33, 291, 1954.
78. HEIMPEL H., SCHUBOTHE H. : Die Lokalisation des Erythrozyten abbaus bei autoimmune hämolytischen Anämien. Untersuchungen mit Cr^{51} .- Blut., 10, 306, 1964.
79. HENNEMANN H., KRAUSE H. : Chronische Thrombozytopenie (Morbus Werlhof) und erworbene hämolytische Anämie bei zwei Schwestern.- Deutsch. Med. Wschr. 89, 1161, 1964.
80. HENNEMANN H.H., RENTSCH I. : Idiopathische Autoimmunhämolytische Anämie mit Hypogammaglobulinämie.- Klin. Wschr. 46, 156, 1968.
81. HINZ C.F. : Serologic and physicochemical characterization of Donath-Landsteiner antibodies from six patients.- Blood, 22,5, 600, 1963.
82. HINZ C.F., BOYER J. : Dysgammaglobulinemia in adult manifested as autoimmune hemolytic anemia : serologic and immunochemical characterization of antibody of unusual specificity.- New Engl. J. Med. 269, 1329, 1963.
83. HITZIG W., MASSIMO L. : Treatment of autoimmune hemolytic anemia in children with Azathioprine.- Blood 28, 840, 1966.
84. HIROOKA M., YOSHIOKA K. et al. : Autoimmune hemolytic anemia in a child treated with thymectomy.- Tohoku J. Exp. Med. 101, 227, 1970.
85. HOBBS J., RUSSEL A., WORLLEDGE S. : Dysgammaglobulinemia type IV. C.- Clin. Exp. Immunol. 2, 589, 1967.
86. HÖGMAN C., KILLANDER J., SJOLIN S. : A case of idiopathic autoimmune haemolytic anaemia due to anti-e.- Acta Paediat. 49, 270, 1960.
87. HOLMES N.C., BURNET F.M. : The natural history of autoimmune disease in NZB mice. A comparison with the pattern of human autoimmune manifestations.- Ann. Intern. Med. 59, 265, 1963.

8. HOMBERG J.C., CARTRON J., SALMON Ch. : Intérêts Pratiques de l'étude immunologique des anémies hémolytiques autoimmunes.- Rev. Prat. 21, 9, 1357, 1971.
9. HORSTER J.A. : Die Korticosteroid. Behandlung hämatologischer und verwandter Erkrankungen.- G. Theim Verlag, Stuttgart, 31, 1961.
10. HUGHES JONES N.C., MOLLISON P.L., VEALL N. : Removal of incompatible red cells by the spleen.- Brit. J. Haemat., 3, 125, 1957.
1. HUGHES-JONES N.C., SZUR L. : Determination of the sites of red cell destruction using ⁵¹Cr labelled cells.- Brit. J. Haemat., 3, 320, 1957.
2. IAFUSCO F., BUFFA V. : Autoimmune hemolytic anemia in a new born infant.- *Pediatrica (Napoli)*, 70, 1256, 1962.
3. JANBON M.M., BERTRAND L., BONNET H. : Sarcome du thymus avec anémie hémolytique par autoanticorps.- *Montpellier Med.*, 49, 161, 1956.
4. JANDL J.H. : Mechanisms of autoantibody induced red cell destruction.- *Series Haemat.* 9, 35, 1965.
5. JANDL J.H., JONES A.R., CASTLE W.B. : The destruction of red cells by antibodies in man. I- Observation on the sequestration and lysis of red cells altered by immune mechanisms.- *J. Cl. Invest.* 36, 1428, 1917.
6. JANDL J.H., KAPLAN M.E. : The destruction of red cells by antibodies in man.- III- Quantitative factors influencing the patterns of hemolysis in vivo.- *J. Cl. Invest.* 19, 1145, 1960.
7. JENSEN K.G., LUNDSGAARD A.- Hereditary autoimmune haemolytic anemia.- XIIIe Cong. Haemat., Munich, August 1970.
8. JESSAR R.A., LAMONT-HAUERS W., RAGAN C. : Natural history of lupus erythematosus disseminatus.- *Ann. Int.Med.*, 38, 717, 1953.
9. JOHNSON H.M. : Effect of splenectomy in acute systemic lupus erythematosus.- *Arch. Derm. Syph.* 68, 699, 1953.
10. KADOWAKI J., ZUELZER W. et al. : XX/XY lymphoid chimaerism in congenital immunological deficiency syndrome with thymic aplasia.- *Lancet* 2, 1152, 1965.
11. KAISER A.D., BRADFORD W.L. : Severe haemoglobinuria in a child, occurring in the prodromal stage of chickenpox.- *Arch. Pediat.*, 46, 571, 1929.
12. KARAKLIS A., VALAES T., PANTELAKIS S., DOXIADIS A. : Thymectomy in an infant with autoimmune haemolytic anaemia.- *Lancet*, ii, 778, 1964.
13. KELLUM M., SUTHERLAND D., ELKERT E., PETERSON R., GOOD R. : Wasting disease, Coombs positivity and amyloidosis in rabbits subjected to central lymphoid extirpation and irradiation.- *Int. Arch. Allerg.* 27 : 6, 1965.

104. KINLOUGH R.L., BENNETT R., LANDER H. : The place of splenectomy in haematological disorders : the value of ^{51}Cr techniques.- Med. J. Austr. 2 : 1022, 1966.
105. KISSEMEYER-NIELSEN F., BENT-HANSEN K., KIELER J. : Immunohemolytic anemia with familial occurrence.- Acta Med. Scand. 144, 35, 1952.
106. KÖLBL H. : Klinik und Therapie der akuten erworbenen hämolytischen Anämien in Kindesalter.- Ost.deutsch. Z. Kinderheilk. 11 : 27, 1955.
107. LANDSTEINER K., MILLER C.P. : Serological studies on the blood of the primates. The blood groups in anthropoid apes.- J. Exp. Med. 42, 853, 1925.
108. LASKI B. : Autohemolytic anemia in young infants.- The J. Pediat. 59, 1, 42, 1961.
109. LAWSON D.H., LINDSAY R.M. : Acute renal failure in the cold-agglutination syndrome.- The Lancet, 2, 704, 1968.
110. LEDDY J.P. : Immunological Aspects of Red Cell Injury in Man.- Seminars in Hematol., 3, 1, 48, 1966.
111. LEDERER M. : 1) A form of acute hemolytic anemia probably of infectious origin. Am.J.Med.Sci. 170, 500, 1925.-
2) Three additional cases of acute hemolytic (infections) anemia.- Amer.J. Med. Sci. 179, 228, 1930.
112. LE GENDRE BRULE : Ictère hémolytique congénital et ictère hémolytique acquis.- Press.Méd. 17, 70, 1969.
113. LEVINE P., CELANO M.J., FALKOWSKI F. : The specificity of the antibody in paroxysmal cold hemoglobinuria.- Transfusion (Philadelphie) 3, 278, 1963.
114. LEY A., MAYER K., HARRIS J.P. : Observation on a specific autoantibody.- Proc. 6th Cong. Int. Soc. Blood Transf. Boston, Karger Basel, 148, 1956.
115. LOGHEM J.J. Van, HART Mia Van Der, DORFMEIER H. : Serologic studies in acquired hemolytic anemia.- Proc. 6th Int. Cong.Int. Soc. Hemat., Boston, Grune and stratton, New York, 857, 1956.
116. Mc CURDY P., RATH C. : Splenectomy in hemolytic anemia. Results predicted by body scanning after injection of Cr^{51} tagged red cells.- New Engl. J. Med. 259, 459, 1958.
117. Mc FARLAND W., GALBRAITH R., MIALE A. : Heparin therapy in autoimmune hemolytic anemia.- Blood 15, 741, 1960.
118. Mc GIBBON B.H., LOUGHRIDGE L. : Autoimmune haemolytic anaemia with acute renal failure due to phenacetin and p. aminosalicilic acid.- Lancet (London) i: 7, 1960.

9. Mac KENZIE M.R. : Positive direct Coombs tests with anti-IgA antiserum.-
Vox Sang. 19, 451, 1970.
10. Mac KENZIE M.R. : Positive direct antiglobulin reaction with anti light chain
anti sera in patients with "Coombs negative" hemolytic anemia.- Clin. Research,
18, 409, 1970.
11. MALAGUZZI VALERI O., DI PIERO G., CARAPPELLA E. : Considerazione su 11 casi
di anemia emolitico autoimmune in eta pediatrica.- Riv. Ist. Sieroter Ital.
39, 215, 1964.
12. MARSH W.L., JENKINS W.J. : Anti-Sp1 : the recognition of a new cold auto-
antibody.- Vox Sang. 15, 177, 1968.
13. MARSH W.L., JENKINS W.J. : Anti-i : A new cold antibody.- Nature, London,
188, 753, 1960.
14. MATHE G., BERNARD J. et al. : Nouveaux essais de greffe de moelle osseuse
homologue après irradiation totale chez des enfants atteints de leucémie
aiguë en rémission.- Rev. Hemat. 15, 115, 1960.
15. MAURI C., TORELLI U., VACCARI G. : The treatment of autoimmune haemolytic
anaemia with anti lymphocytic globulin.- XIII Int. Cong. Haemat., Munich,
August 1970.
16. MIALARET J., CHARLEUX M., JULIEN M., BOUSQUET R., BERTIN P. : Etude de 360
splénectomies d'indication hématologique.- Mem. Acad. Chirurgie, 22-23 : 663,
1969.
17. MILLEK J., OSOBA D., DUKOR P. : A humoral thymus mechanisms responsible for
immunologic maturation.- Ann. N.Y. Acad. Sci. 124, 95, 1965.
18. MOLLISON P.L. : Blood Transfusion in Clinical Medicine.- 4th Ed., Blackwell
Scientific Public. Oxford 1967.
19. MONGAN E., KERN W., TERRY R. : Hypogammaglobulinemia with thymoma, hemolytic
anemia and disseminated infection with cytomegalovirus.- Ann. Int. Méd. 65,
548, 1966.
20. MORTON J.A., PICKLES M.M. : Use of trypsin in the detection of incomplete
anti-Rh antibodies.- Nature (London) 159, 779, 1947.
21. NABARRO D. : Congenital Syphilis.- Arnold London, 247-261, 1954.
22. NAJEAN Y., DRESCH C., ARDAILLOU N. : Utilisation des techniques isotopique
en hématologie.- Ed. J.B. Baillière et fils, Paris, 1969.
23. NEGRI M., POTOTSCHNIG C., MALOLO A. : L'anemia emolitica da autoanticorpi
nella prima infanzia. Presentazione di un caso.- Minerv.Pediat. Torino, 12,
75, 1960.

134. O'CONNOR W.J., VAKIENER J.M., WATSON R.J. : Idiopathic acquired hemolytic anemia in young children.- Pediatrics 17, 732, 1956.
135. O'DWYER W.F. : Acute renal failure in hemolytic anemia.- J. Irish Med. Ass. 1 : 11, 1962.
136. OLINER H., SCHWARTZ R., DAMESHEK W. : Studies in experimental autoimmune disorders.- I- Clinical and laboratory features of autoimmunization (Runt disease) in mouse.- Blood, 17, 20, 1961.
137. ORSINI A. : Anémie hémolytique par autoanticorps chez un nourrisson.- Pédiatrie 20, 865, 1965.
138. OSKI F., ABELSON N. : Autoimmune hemolytic anemia in an infant. Report of a case treated unsuccessfully with thymectomy.- J. Ped. 67, 752, 1965.
139. OWREN P.- Acquired hemolytic jaundice.- Scand. J. Clin. Lab. Investig. 1, 41, 1949.
140. PETZ L.D., FUDENBERG H.H. : Coombs positive hemolytic anemia caused by penicillin administration.- New Engl. J. Med. 274, 171, 1966.
141. PIROFSKY B. : Autoimmunization and the Autoimmune Hemolytic Anemias.- William & Wilkins Co., Baltimore, 1969.
142. PIROFSKY B. : Hereditary aspects of autoimmune hemolytic anemias; a retrospective analysis.- Vox Sang. 14 : 334, 1968.
143. PISCIOTTA A., JERMAIN L., HINZ J. : Chronic lymphocytic leukemia, hypogammaglobulinemia and autoimmune hemolytic anemia an experiment of nature.- Blood 15, 748, 1960.
144. POLDIACHOUK L., EYQUEM A., JAQUELINE F. : Le diagnostic de la polyarthrite chronique évolutive par agglutination des globules rouges humains sensibilisés.- Ann. Inst. Pasteur, 94, 659, 1958.
145. POLLOCK J.G., FENTON E., BARRETT K.E. : Familial autoimmune hemolytic anaemia associated with rheumatoid arthritis and pernicious anaemias.- Brit. J. Haemat. 18, 171, 1970.
146. PRAGER D., HAMPERS C. : Acquired autoimmune hemolytic anemia with acute renal insufficiency.- Ann. Int. Med. 59, 3, 357, 1963.
147. RECAN T L., HARTFORT S.W. : Acute renal failure of obscure etiology.- Amer. J. Med. 30, 464, 1961.
148. RICHMOND J., WOODRUFF M., CUMING R., DONALD K. : A case of idiopathic thrombocytopenia and autoimmune haemolytic anaemia treated by thymic irradiation and by administration of immuran and actinomycin C.- Lancet ii, 125, 1963.

149. RIFKIND R.A. : Destruction of injured red cells in vivo.- Amer.J. Med., 41, 711, 1966.
150. RITZ N. : Autoimmune hemolytic anemia in a 6-week old child.- The Journal of Ped. 61, 6, 904, 1962.
151. ROBBINS J., SKINNER R., PEARSON H. : Autoimmune hemolytic anemia in a child with X-linked hypogammaglobulinemia.- New Engl. J. Med. 75, 2, 280, 1969.
152. ROELCKE D. : A new serological specificity in cold Antibodies of High Titre : anti-HD.- Vox Sang. 16 : 76, 1969.
153. ROSS J.F., FINCH S.C., STREET R.W., STRIEDER J.W. : The simultaneous occurrence of benign thymoma and refractory anemia.- Blood, 9 : 935, 1954.
154. ROSSI V., DIENA F., SACCHETTI C. : Demonstration of specific and non specific agglutinogens in normal bone marrow erythroblasts.- Experientia (Basel) 13, 440, 1957.
155. ROTH K., FRUMIN A. : Effect of intra muscular heparin on antibodies in .AHA.- Amer. J. Med. 20, 968, 1956.
156. ROWLEY D. : The formation of circulating antibody in the splenectomised human being following intravenous injection of heterologous erythrocytes.- J. Immunol. 65, 515, 1950.
157. SACHETTI C., DIGNA F., ROSSI V. : Comportamento degli eritroblasti nella anemia emolitica acquisita.-Haematologica 42, 895, 1957.
158. SAGE R., FORBES I. : A case of multiple autoimmune disease, lymphoid proliferation and hypogammaglobulinemia.- Blood 31, 4, 536, 1968.
159. SALMON Ch., COMBRISSE A., ANDRE R. : Etude immunologique et isotopique d'une anémie hémolytique. II- Anticorps spécifique anti-nl.- Transfusion (Paris) 7,4, 345, 1964.
160. SALMON Ch., CREGUT R., LIBERGE G. : Spécificité liée à un antigène du locus Rh, Et dans les gammaglobulines autoanticorps d'anémie hémolytique acquise. Rev.Fr.Et.Cl.Biol. 9,4, 424, 1964.
161. SALMON Ch., HOMBERG J.C. : La formation des anticorps au cours des anémies hémolytiques autoimmunes.- Ann.Inst. Pasteur, 118, 459, 1970.
162. SALMON Ch., HOMBERG J.C.
A paraître 1971.
163. SALMON Ch., HOMBERG J.C., LIBERGE G., DELARUE F. : Autoanticorps à spécificités multiples anti-HI, anti-AI, anti-BI dans certaines éluats d'anémie hémolytique. Rev.Fr.Et.Cl. Biol. 10, 522, 1965.

164. SARLES H.E., LEWIN W.C. : The role of splenectomy in the management of acquired autoimmune hemolytic anemia complicating systemic lupus erythematosus.- Amer. J. Med. 26, 547, 1959.
165. SCHALLER J., DAVIS S.D., CHING Y.C., LAGUNOF D., WILLIAMS C.P.S., WEDGWOOD R.J.- Hypergammaglobulinemia antibody deficiency, autoimmune haemolytic anaemia and nephritis in an infant with familial lymphopenic immune defect.- Lancet 2 : 825, 1966.
166. SCHLOESSER L.L., KORST D.R., CLATANOFF D.V., SCHILLING R.F. : Radioactivity over the spleen and liver following transfusion of chromium⁵¹ labelled erythrocytes in hemolytic anemia.- J. Cl. Invest. 36, 1470, 1957.
167. SCHUBOTHE H. : Antikörperbedingte hämolytische Anämien.- Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med., 58, 679, 1952.
168. SCHUBOTHE H., HAENLE M. : Serologische Studien über die nichtsyphilitische Variante des Donath-Lansteinerschen Hämolysins.- Vox Sang. 6 : 455, 1961.
169. SCHWARTZ R.S., BELDOTTI L. : Malignant lymphomas following allogenic diseases Transition from an immunological to a neoplastic disorder.- Science, 149 : 1511, 1965.
170. SCHWARTZ R., COSTEA W. : Autoimmuno-hemolytic anemia. Clinical correlations and serological implications.- Semin. Haemat., 3, 2, 1966.
171. SEIP M., ANDRE M., CYVIN K. : Chronic autoimmune hemolytic anemia in childhood with cold antibodies, aplastic crises and familial occurrence.- Act. Pediat. Scand. 58, 275, 1969.
172. SELIGMANN M., CANNAT A. : Syndrome auto immunitaire en clinique humaine.- Ann. Inst. Pasteur 118, 485, 1970.
173. SHAPIRO M. : Familial autohemolytic anemia and runting syndrome with Rh₀ specific autoantibody.- Transfusion (Philadelphia) 7, 281, 1967.
174. SINGER K., MOTULSKY A.G. : The developing Coombs test in spherocytic hemolytic anaemias.- J. Lab. Clin. Med. 24, 768, 1949.
175. STASTNY P., STEMBRIDGE V., WERNIE A., ZIFF M. : Homologous disease in the adult rat. A model for autoimmune disease.- J. Exp. Med. 118, 635, 1963.
176. STORTI E., VACCARI F., BALDINI E. : Studies on the relationship between anti-coagulant and hemolysis. Part I and II.- Acta Haemat. 15, 12 et 106, 1956.
177. STOELINGA G. : Antibody deficiency syndrome and acute immunohemolytic anemia in a boy with isolated IgM deficiency, dysimmunoglobulinemia type 5.- Acta Ped. Scand. 58, 352, 1969.

178. STRAUB E., SACHTLEBEN P. : Autoaggressive Antikörper bei Antikörpermangel Syndrom.- Monat für Kinderheilkunde 115, 527, 1967.
179. STURGEON P. : A new antibody in serum of patients with acquired hemolytic anemia.- Science 106, 283, 1947.
180. SWANSON M.A., CHAUMOUGAN D., SCHWARTZ R.S. : Immuno-hemolytic anemia due to antipenicillin antibodies.- New Engl.J. Med. 274, 178, 1966.
181. SWEETNAM W.P., MURPHY E.F., WOODCOCK R.C : Acute idiopathic paroxysmal cold haemoglobinuria of non syphilitic type in a child.- Brit. Med. J. i, 465, 1952.
182. TEN PAS A., MONTO R. : The treatment of autoimmune hemolytic anemia with heparin.- Amer. J. Med. Sci. 251, 63, 1966.
183. THEIL J.A., MITCHELL S., PARKER C.W. : Specificity of hemagglutination reaction in human and experimental penicillin hypersensitivity.- J. Allerg. 35 : 399, 1964.
184. TRAGGIS D.G., RUTHIG D., SMITH G., CLEVELAND W. : Hypogammaglobulinemia in young girl : case report with clinical, immunological and pathological data. Amer.J.Dis Child 102, 8, 1961.
185. VAJDA I., ASZODI L., HAJDU B., STENSZKY E., BARZO P., HOWATH E. : Familial relationship in acquired hemolytic anemia.- Magyar Belarv. Arch. 13, 121, 1960.
186. VEEGER W., WOLDRING M. et al : The value of the determination of the site of red cell sequestration in hemolytic anemia as a prediction test for splenectomy.- Act. Med. Scand. 171, 507, 1962.
187. VIDEBAEK A. : Autoimmune hemolytic anaemia in systemic lupus erythematosus.- Act. Med. Scand. 171, 187, 1962.
188. VOISIN G.A. : Naissance et signification du phénomène autoimmunitaire.- Ann. Inst. Pasteur 118/4, 403, 197_.
189. WADE W.G., MILLIK T.G., Mc CONNELL : A study of two families with multiples autoimmune disease .- Ir. J. Med. Science, 3, 463, 1970.
190. WAGLEY P.F., SHEN S. et al : Studies on the destruction of red cells.-VI- The spleen as a source of a substance causing agglutination of the red blood cells of certain patients with acquired hemolytic jaundice by an anti human serum rabbit serum.- J. Lab. Clin. Med. 33, 1197, 1948.
191. WASSERMAN L.R., STATS D., SCHWARTZ L., FUDENBERG H. : Symptomatic and hemopathic hemolytic anemia.- Amer. J. Med. 18, 961, 1955.
192. WEINER W. : "Coombs positive" "normal" people.- Wth Cong. Int. Soc. Blood Transf. Stockholm Abstract PI A : 8, 1964.

193. WEINER W. : Eluting red cell antibodies : A method and its application.-
Brit. J. Haemat. 3 : 276, 1957.
194. WEINER W., VOS G.H. : Serology of acquired hemolytic anemias.- Blood 22 : 606,
1963.
195. WIDAL F., ABRAMI P., BRULE M. :
 - Autoagglutination des hématies dans l'ictère hémolytique.- C.R. Soc. Biol.
(Paris) 64, 655, 1968.
 - Retrocession des symptômes cliniques et des troubles hématiques au cours
des ictères hémolytiques acquis.- Bull. Soc. Méd. Paris, 28, 73, 1909.
196. WIENER A.S., GORDON E.B., GALLOP C. : Studies on autoantibodies on human sera.-
J. Immunol. 71, 58, 1953.
197. WIENER A.S., UNGER L.J., COHEN L., FELDMAN J. : Type specific cold auto-
antibodies as a cause of acquired hemolytic anemia and hemolytic transfusion
reactions biologic test with bovine red cells.- Ann. Intern. Med. 44, 221,
1956.
198. WILMERS M., RUSSEL P. : Autoimmune haemolytic anaemia in an infant treated
by thymectomy.- Lancet ii, 915, 1963.
199. WORLLEDGE S.M., ROUSSO C. : Studies on the serology of Paroxysmal Cold
Haemoglobinuria (P.C.H.), with special Reference to its Relationship with
the P Blood Group System.- Vox Sang. 10 : 293, 1965.
200. WRIGHT C., DOOD et al : Studies on hemagglutinins in hereditary spherocytosis
and in acquired hemolytic anemia their relationship to the hypersplenic
mechanisms.- J. Lab. Clin. Med. 37 (65-195).
201. YOUNG L.E., MILLER G., SWISHER S. : Treatment of hemolytic disorders.-
J. Chron. Dis. 6, 307, 1957.
202. ZUELZER W.W., MASTRANGELO R., STULBERG C., POULIK M.D., PAGE R., THOMPSON R. :
Autoimmune hemolytic anemia.- Natural history and viral immunologic interactions
in childhood.- Amer. J. Med. 49, 80, 1970.
203. ZUELZER W.W., STULBERG C., PAGE R., TERUYA J., BROUGH A. : Etiology and
pathogenesis of acquired hemolytic anemia.- Transfusion 6, 438, 1966.

Vu, le Doyen
Signé :

Vu, le Président de thèse
Signé :

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie
de Paris

R. MALLET

